

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THESE

395
N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy-Marcel LEDOUX-LEBARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 29 mai 1910, à Paris (Seine).

L'HÉPATOSPLÉNOGRAPHIE

Étude Expérimentale et Clinique

Essai d'une Nouvelle Méthode

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté

(Professeur Noël Fiessinger)

et de la Charge de Cours de Radiologie clinique à la Faculté

(Docteur René Ledoux-Lebard)

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Guy-Marcel LEDOUX-LEBARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 29 mai 1910, à Paris (Seine).

L'HÉPATOSPLÉNOGRAPHIE

Étude Expérimentale et Clinique

Essai d'une Nouvelle Méthode

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté

(Professeur Noël Fiessinger)

et de la Charge de Cours de Radiologie clinique à la Faculté

(Docteur René Ledoux-Lebard)

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert LEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FISSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD ... Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES, Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULE.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SEZARY.	

MM.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale
BROCQ.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUENU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555825_0010

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR AUGUSTE LEDOUX-LEBARD

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Ancien Chef de Laboratoire à la Faculté.

A MON PÈRE

LE DOCTEUR RENÉ LEDOUX-LEBARD

Chargé de Cours de Radiologie clinique à la Faculté.

Radiologiste de la Salpêtrière.

Officier de la Légion d'Honneur.

Mon Maître de toujours.

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A LA MÉMOIRE DU DOCTEUR ANTOINE BECLERE

Médecin Honoraire des Hôpitaux.

Ancien Président de l'Académie de Médecine.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

En filiale reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET

Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté.

Membre de l'Académie de Médecine.

Membre de l'Institut.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. OMBREDANNE

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile à la Faculté.

Membre de l'Académie de Médecine.

*En témoignage de profonde reconnaissance
et de respectueuse affection.*

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL FIESSINGER

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée à la Faculté.

Médecin de l'Hôpital Necker.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE LOEPER

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté.

Membre de l'Académie de Médecine.

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL HARVIER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté.

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBERT DEBRE

Membre de l'Académie de Médecine.

Professeur de Bactériologie à la Faculté.

Médecin de l'Hôpital Hérold.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES BOURGUIGNON

Electro-Radiologiste de la Salpêtrière.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ RAOUL BOULIN

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JACQUES HAGUENAU

Médecin de l'Hôpital Tenon.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ LEMAIRE

Médecin des Hôpitaux.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

1929 MONSIEUR LE PROFESSEUR CH. ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET
MONSIEUR LE DOCTEUR L. RAMOND

Externat :

1930 MONSIEUR LE PROFESSEUR A. GOSSET
1931 MONSIEUR LE DOCTEUR E. MAY
1932 MONSIEUR LE DOCTEUR R. DEBRE
1933 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. VILLARET

Internat provisoire :

1934 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. HAGUENAU

Internat :

1935 MONSIEUR LE DOCTEUR R. LEDOUX-LEBARD
MONSIEUR LE DOCTEUR G. BOURGUIGNON
1936 MONSIEUR LE PROFESSEUR P. HARVIER
1937 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. BOULIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR NOËL FIESSINGER
1938 MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LOEPER
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

R. DE BRUN DU BOIS NOIR, R. GARCIN, R.-A. GUT-
MANN, JULIEN MARIE, M. LAMY, F.-P. MERKLEN,
M. PERRAULT, P. SOULIE

Médecins des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

CHARRIER, P. FUNCK-BRENTANO, J. GOSSET, J. HEPP,
D. PETIT-DUTAILLIS, R. SAUVAGE, A. SICARD

Chirurgiens des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

J. BELOT, L. DELHERM, H. BEAU, J.-H. MARCHAND

Electro-Radiologistes des Hôpitaux.

A MESSIEURS LES DOCTEURS :

M. ALBEAUX-FERNET, CL. BECLERE, P. BAIZE, I. BER-
TRAND, H. BITH, A. COURNAND, J. GARCIA-CALDE-
RON, P. HUMBERT, G. LOEWY, P. MATHIEU,
S. NEMOURS-AUGUSTE, G. SEMELAIGNE, P. UHRY

A MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

INTRODUCTION

L'opacification radiologique du foie et de la rate ou *hépatosplénographie* (terme que nous préférons à celui d'hépatoliénographie car sa formation philologique est meilleure) est l'une des dernières venues parmi les réalisations qui ont permis d'ouvrir un champ nouveau dans l'exploration d'organes dont les contrastes naturels ne suffisaient pas pour fournir des images montrant de grands détails.

Elle a été rendue possible grâce à la mise en œuvre de plusieurs acquisitions.

Le développement, d'abord, de nos connaissances sur la physiologie hépato-splénique et le fonctionnement couplé du système réticulo-endothélial de ces deux organes, système qui joue un rôle essentiel dans la réussite de l'hépatosplénographie et a permis d'en comprendre les variations physiologiques et pathologiques.

Puis les progrès des méthodes chimiques et physiques qui sont, eux aussi, loin d'être étrangers à cette réussite. La préparation des colorants dont le pouvoir opacifiant est lié à la présence, en nombre suffisant, des mollécules d'halogènes, celle de substances colloïdales opaques par elles-mêmes ou rendues telles, ont en effet élargi sans cesse le champ qui s'ouvrait dans cette voie.

Enfin les perfectionnements de la technique radiologique purent faire espérer de tirer des méthodes ainsi mises au point toutes les finesses possibles.

C'est dans le Service de mon père, le Docteur R. LEDOUX-LEBARD, au début de mon internat (alors que la création de places d'internes dans quelques services de Radiologie permettait désormais aux internes de s'initier à cette branche

de la médecine), que j'ai pu acquérir les quelques notions de radiologie que je possède. C'est dans son service : Charge de Cours de Radiologie clinique de la Faculté, que j'ai pu mener à bien toute la partie radiologique de mon travail.

Le Professeur Noël FIESSINGER lorsque nous avons eu l'honneur d'être son interne nous a engagé à reprendre l'étude de quelques composés à polarisation hépatique, utilisables pour la cholécystographie, en comparant la façon dont ils se comportaient en traversant l'organisme et en employant, pour ce faire, différentes méthodes mises à notre disposition : chimiques et radiologiques en particulier. Ce sont ces essais qui ont été à la base de nos recherches sur l'hépatosplénographie; ils ne nous ont été possibles que grâce aux conseils que n'a cessé de nous prodiguer notre Maître, M. le Professeur Noël FIESSINGER et aux ressources de son service de Necker et de son laboratoire de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté.

Nous avons étudié le sort du tétraïode une fois injecté et les différentes étapes qui en marquent le passage dans l'organisme. A propos de chacune d'elles nous avons passé en revue les méthodes permettant de caractériser le milieu de contraste et d'essayer de préciser les processus intimes de cette traversée. Nous avons pu ainsi vérifier quelques points concernant la physiologie de l'hépatosplénographie ainsi que de la cholécystographie.

Ceci nous a amené à comparer le rôle joué par le S. R. E. vis-à-vis du tétraïode mis en parallèle avec d'autres colorants à tropisme hépatique. Cette première partie nous a permis de préciser les bases expérimentales de l'opacification du foie dont la réalisation pratique chez l'homme s'avérait encore improbable du fait de la toxicité des substances utilisées.

Les suspensions colloïdales métalliques nous ont fourni un thème de comparaison intéressant sous forme d'une opacification, facilement réalisable : l'hépatosplénographie au throrotrast. Le S. R. E. se trouvait cette fois

exercer ses propriétés pexiques pour des substances à l'état particulaire et non pas cristalloïde.

A l'enthousiasme suscité par cette méthode grâce aux belles opacifications qu'elle rendait possibles ont succédé les réserves prudentes, d'ailleurs émises en France dès son apparition, qui en ont beaucoup restreint l'emploi en clinique. Nous nous sommes attaché à recueillir les éléments permettant de juger, seulement maintenant avec un recul suffisant, les dangers réels de l'emploi du dioxyde de thorium pour l'hépatosplénographie. Nous avons envisagé successivement : sa toxicité, les lésions hépatospléniques qu'il peut déterminer, la question de son élimination et de sa radioactivité; faits dont les résultats engagent à s'abstenir de son emploi.

Mais les hépatosplénographies faites un peu partout à l'étranger dans les cas embarrassants, dans maintes « complexités abdominales » nous ont cependant permis de réunir la documentation radio-clinique qui nous autorise à préciser la sémilogie et les indications de l'hépatosplénographie.

L'apparition d'une méthode toute nouvelle employant des *sols colloïdaux d'esters d'acides gras iodés* mis au point par le Professeur DECKWITZ associant à une substance colloïdale, arrêtée par le foie et la rate, une substance opacifiante : l'iode, donne à la question un nouvel intérêt. Nous avons eu l'occasion de l'employer et, sur les bases acquises dans les chapitres précédents, d'en étudier l'application et les résultats chez l'homme comme l'ont fait BERG, BECKER-MANN et POPPER.

Il s'agit là d'une méthode peu offensante, l'iode étant rapidement éliminé, qui permet de réaliser de forts beaux clichés du foie et de la rate. Nous pensons que ses résultats, encore en nombre limité, sont susceptibles de fournir des réponses extrêmement utiles aux précisions sans cesse plus grandes demandées par le clinicien en pathologie hépatique ou splénique.

Nous ne voulons pas terminer cette introduction à notre travail sans remercier les Maîtres qui nous ont prodigué leur enseignement et le meilleur de leur savoir au cours de notre internat.

Monsieur le Docteur BOURGUIGNON en nous initiant à l'électrologie nous a montré jusqu'où pouvaient en aller les finesses.

Monsieur le Professeur P. HARVIER nous a fait profiter, pendant l'année passée auprès de lui, de son admirable enseignement clinique joint aux vastes possibilités de son service. C'est un plaisir pour nous de le remercier ici de sa bienveillance à notre égard.

Monsieur le Professeur agrégé R. BOULIN nous a permis d'étudier avec lui les maladies de la nutrition qu'il connaît si parfaitement. Nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

Pendant le temps trop court passé auprès de lui à la Clinique médicale de Saint-Antoine, Monsieur le Professeur M. LOEPER par ses larges conceptions médicales nous a révélé les rapports si féconds qui unissent biologie, chimie et médecine; nous l'assurons de notre très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur R. DEBRÉ nous a montré le côté si attachant de la médecine infantile; son inépuisable bonté eut si souvent, depuis longtemps l'occasion de se manifester à notre égard que nous ne savons comment lui en exprimer notre gratitude.

Nous remercions aussi tous ceux qui nous ont aidé au cours de ce travail: MM. J. GARCIA-GALDERON, HERBAIN, NEMOURS-AUGUSTE dont les conseils nous ont été si précieux et tout particulièrement MM. les Professeurs DEGKWITZ et BERG qui ont mis à notre disposition les milieux qu'ils avaient expérimentés.

HISTORIQUE

Lorsque GRAHAM, COLE et COPHER obtinrent en 1924 la première réalisation d'une opacification du type par excrétion dont le domaine devait s'étendre peu après : la cholécystographie, ils avaient envisagé déjà la possibilité de l'hépatographie. Mais les doses très élevées de tétraïode qui leur apparurent nécessaires pour la réaliser convenablement, les empêchèrent de pousser plus avant leurs recherches.

Quelques tentatives isolées (STEWART et EINHORN, PAVEL, MILCOU et TANESCO) furent bien faites sans doute mais confirmèrent cette impression que les possibilités de la méthode au tétraïode, restaient surtout du domaine expérimental.

Cette étude fut reprise à propos des modifications que les essais physiologiques avaient pu permettre d'apporter à la cholécystographie dans le but de l'accélérer (ANTONUCCI). Elle se rattachait à des recherches très intéressantes sur les variations de la traversée hépatique, du remplissage, de la concentration et de la motricité vésiculaire (N. FIESSINGER, CHIRAY, LOEPER et LEMAIRE et leurs collaborateurs). Mais l'étude de la traversée du tétraïode introduit dans l'organisme n'avait pas été poursuivie depuis les recherches de HESCH, de CHIRAY, LESAGE et TASCHNER (ces derniers n'employant que la voie orale).

L'introduction en radiologie d'un nouveau milieu de contraste : le dioxyde de thorium sous forme de suspensions colloïdales employé d'abord pour l'examen de la muqueuse du tube digestif (BLUHBAUM, FRICK et KALKBRENNER, R. LEDOUX-LEBARD et GARCIA-CALDERON) permit en 1929 simultanément au Japonais MITSUMOTO OKA et à l'allemand

RADT l'intéressante constatation suivante : introduit dans la circulation le thorium se fixe entièrement au niveau du S. R. E. et rend visible sur des radiographies, le foie et la rate. L'hépatosplénographie était née et elle fut bientôt appliquée à l'homme (GILBERT et KADRKA, BAUMANN et SCHILLING, etc.). La grande diffusion du thorium colloïdal ou thorotrast injecté dans l'organisme faisait envisager la possibilité d'opacifier d'autres parenchymes dans lesquels le S. R. E. avait une activité fonctionnelle suffisante.

L'engouement fut grand et suscita de belles recherches expérimentales de KADRKA, NAEGELI et LAUCHE, HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT, ROBINS et GOLDBERG, POHLE et celles rapportées dans le beau travail de VAJANO et dans celui de SEBBAH (1933).

Sur le terrain clinique ce furent les nombreuses réalisations de BEUTEL, HELD, BÉNASSI, GILBERT et KADRKA, le mémoire de PARINO. L'utilisation en clinique du thorotrast fut continuée entre les mains de YATER et OTELL, BÉNASSI, RATTI dont les statistiques récentes comportent plusieurs centaines de cas examinés sans incident.

En France des réserves prudentes avaient été formulées, en particulier par la voix si autorisée de M. BÉCLÈRE, qui mettait en garde les expérimentateurs contre les dangers possibles de la méthode en raison des données fournies par l'expérimentation acquise et par suite de l'absence d'élimination notable du produit. Il avait paru sage de ne pas utiliser le thorotrast pour l'hépasplénographie chez l'homme, ce produit restant un milieu précieux dans ses autres applications.

Mais les recherches pratiquées dès 1937 par LÉNARDUZZI et OSELLADORE, DEGKWITZ, montrant la possibilité d'employer les esters iodés de certains acides gras en suspension colloïdale permirent d'envisager à nouveau l'hépatosplénographie chez l'homme. Grâce aux perfectionnements qui lui furent apportés, la méthode d'opacification par sol iodé a pu être appliquée à un certain nombre de cas pathologiques par BERG et ses élèves, BECKERMANN et POPPER.

RAPPEL DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL AU POINT DE VUE ANATOMIQUE ET FONCTIONNEL

1° Le système réticulo-endothélial du foie.

C'est en 1910 que ASCHOFF et LANDAU ont précisé leur conception du système réticulo-endothélial (S. R. E.). Cette doctrine diversement interprétée et élargie ne souffre, en ce qui concerne la distribution hépatique et splénique du tissu réticulo-endothélial, pas grande difficulté. Nous croyons utile d'en rappeler la description histologique souvent négligée dans l'étude d'ensemble du S. R. E. Elle nous servira utilement lors de l'étude des coupes des deux organes faites après l'hépatosplénographie.

Rappelons rapidement la disposition histologique normale du foie de l'homme.

Les travées de cellules hépatiques rayonnent autour de la veine centro-lobulaire, chaque travée est formée de deux rangées de cellules hépatiques, cellules volumineuses polyédriques dont les noyaux présentent des nucléoles bien visibles. Ces deux rangées de cellules ménagent entre elles un espace axial : le canalicule biliaire intra-lobulaire, sans revêtement propre.

Au contraire les travées sont séparées les unes des autres par des espaces : *espaces capillaires* dont la paroi est, elle, formée par des cellules étoilées et par les prolongements qui les unissent, ce sont les cellules de KUPFFER (1876). Le sang circulant dans ces capillaires est donc séparé de la cellule hépatique par un revêtement continu, intermédiaire obligatoire entre leurs échanges.

Un tissu de soutien extrêmement ténu : les *fibres grillagées* (OPEL) s'élabore autour des cellules de Kupffer.

MORPHOLOGIE DES CELLULES DE KUPFFER (fig. 1).

Ce sont des cellules qui affectent des formes assez diverses mais souvent d'aspect étoilé d'où le nom de cellules étoilées qui leur a été donné. Leur taille, assez grande, varie de 5 à 15 μ , elles sont donc de dimensions supérieures à celles des cellules hépatiques. Leur cytoplasme est granuleux mais homogène, leur noyau est de forme également variable, arrondi, souvent allongé ou même arqué affectant alors le type réniforme.

Ces cellules ont surtout de très longs prolongements, qui les unissent (car elles ne sont disposées que de place en place sur le trajet des capillaires portes) et qui vont même dans les espaces intercellulaires comme le montre l'imprégnation argentique.

En réalité cet aspect schématique comporte de nombreuses variations et avait même fait admettre la possibilité de plusieurs espèces de cellules au niveau de l'endothélium vasculaire : endocytes, péricytes (ZIMMERMANN) aspects que l'on tend à attribuer à de simples variations physiologiques des cellules étoilées dont l'activité fonctionnelle est si grande (PFUHL).

Les rapports entre les cellules de l'endothélium et les cellules hépatiques sont très important à considérer étant donné les échanges qui se font entre eux.

On a pu concevoir ces rapports de plusieurs façons :

1° Les cellules étoilées sont séparées de la travée par une gaine péri-vasculaire dont la paroi est formée de fibres grillagées unies par une substance intra-cellulaire et formant une gaine lymphatique : c'est l'espace de Disse, qui a été décrit comme distendu, dans certains états pathologiques, par les auteurs de langue allemande.

2° Les cellules étoilées sont séparées de la travée par des éléments figurés : fibroblastes ou éléments réticulaires.

3° Les cellules étoilées sont séparées du parenchyme

par les fibres grillagées unies par une substance anhiste.

4° Les cellules étoilées sont en contact direct avec les cellules hépatiques et les fibres grillagées, loin de former barrière, sont des fibres de soutien en rapport intime avec le tissu réticulo-endothélial ou en sont même une émanation.

2° Le système réticulo-endothélial de la rate.

α) Rappelons la structure histologique de la rate. Elle est constituée par une capsule avec des travées fibreuses et une pulpe rouge parsemée de points blancs arrondis qui sont les corpuscules de Malpighi dont l'ensemble constitue la pulpe blanche. La pulpe blanche est constituée par des follicules lymphoïdes dont le centre germinatif est nettement développé. La pulpe rouge est formée de cavités anastomosées ou sinus veineux, séparées par les cordons d'un réticulum lâche rempli d'éléments figurés ou cordon de Billroth.

Une description de la rate doit en réalité comprendre d'après MESSIMY au beau travail duquel nous empruntons ces données, l'étude des éléments suivants :

1° Le tissu de soutien : capsules et travées.

2° La trame réticulée formée d'éléments cellulaires fixes réunis par des fibres d'union. Cette trame existe dans la pulpe blanche comme dans la pulpe rouge, avec des caractères semblables :

3° Le système artériel et ses annexes c'est-à-dire :

- Les artères proprement dites avec leur terminaison;
- Les follicules lymphoïdes annexés aux artères;
- Les housses de Schweigger-Seidel;
- Les cellules lymphoïdes des cordons;
- Certaines des fibres conjonctives qui parcourent les cordons et apparaissent dérivées du système artériel.

4° Le système veineux.

Les sinus veineux avec leurs cellules endocryniales et les fibres conjonctives qui bordent ces sinus.

— Les veines formées par la réunion de ces sinus.

Mais cette description ne doit pas faire oublier dans la pulpe rouge la communication intime des systèmes artériels et veineux.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX DU SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL DE LA RATE (Fig. 2).

Il comprend une trame réticulée (formée de cellules étoilées anastomosées) qui existe seule chez l'embryon, mais ce tissu mésenchymateux est, chez l'adulte, remanié par la circulation veineuse et artérielle et présente à leur niveau quelques caractères particuliers. Le réseau mésenchymateux est réparti dans tout l'organe et forme la trame aussi bien de la pulpe blanche que de la pulpe rouge. En gros, on peut dire qu'il est plus condensé sous la capsule, le long des travées, autour des origines veineuses et des terminaisons artérielles.

a) *Les cellules* ont un noyau net, un protoplasma moins distinct (description de RANVIER, DOMINICI, JOLLY, HARTMANN, MESSIMY).

Le noyau a une forme elliptique de contour régulier. Il est parfois réniforme, comme dans les cellules de Kupffer. Il reste *clair* avec diverses colorations et c'est là une de ses caractéristiques principales.

Le protoplasma est d'aspect plus variable. Étalaé et vacuolaire par endroit, il est dense en d'autres points. Acido-phile, il se colore faiblement. L'aspect des cellules, surtout pour le protoplasme, est d'ailleurs variable suivant les moments, en rapport vraisemblablement avec des variations fonctionnelles (HUECK, OBERNIEDERMAYER), comme nous l'avons vu pour les cellules de Kupffer.

b) *Les fibres du réticulum* qui unissent les cellules entre elles ainsi que celles des systèmes veineux et artériel constituent le réseau très complexe des fibres grillagées (MATSUI, 1914), formant un réseau comparable à celui que nous avons décrit dans le foie.

On discute également leur nature : sont-elles formées de réticuline ou de précollagène, sont-elles une émanation des cellules (LAGUESSE) ou formées dans le milieu inter-cellulaire? Elles ont, comme les fibres hépatiques, une caractéristique essentielle : leur argyrophylie et sont faciles à mettre en évidence par l'imprégnation argentique, méthode de BIELCHOWSKY.

Les aspects de ce système réticulo-endothélial varient en effet à partir de ce schéma selon les endroits.

1° Au niveau de L'ÉPANOUISSEMENT DES ARTÈRES qui se terminent pour la plupart par des *housses capillaires* formant un syncytium protoplasmique étendu le long des artères. Ses noyaux sont comme les autres, clairs, son réseau fibrillaire est en liaison avec celui des cordons voisins.

Leur rôle est important parce qu'ils paraissent être un appareil de filtration (SCHWEIGGER-SEIDEL, WEIDENREICH) et à ce niveau sont arrêtés des grains d'encre de Chine (TART et CASHIN).

Des gaines lymphoïdes, on passe aux cordons de Billroth et aux corpuscules de Malpighi.

a) Les corpuscules sont toujours constitués par la même trame réticulée mais remaniée par l'architecture spéciale du follicule présentant une *disposition concentrique*. On peut distinguer dans un follicule trois zones, les cellules réticulo-endothéliales étant d'autant plus abondantes qu'on s'approche du centre :

La zone centrale formée de cellules claires à gros noyaux correspond au centre clair, c'est le *centre germinatif* de FLEMMING (1885).

La zone moyenne.

La zone de bordure, zone de transition entre pulpe blanche et pulpe rouge, dans laquelle les cellules endothéliales sont plus rares.

Les centres germinatifs, comme les housses, sont essentiellement lympho-poiétiques (MESSIMY) et sont le lieu d'arrêt électif des particules injectées (MIDY).

b) Les cordons comprennent également une trame ré-

ticulée dont certaines cellules sont juxtaposées aux parois des sinus veineux.

2° Au niveau du SYSTÈME VEINEUX formé par les sinus interposés entre les cordons de Billroth, les cellules endothéliales sont très modifiées, leur noyau est plus saillant, plus volumineux et plus encoché. Elles se continuent les unes dans les autres mais elles sont séparées les unes des autres, par des fissures longitudinales ménageant des interstices de 1 à 3 μ , elles sont unies transversalement par des prolongements protoplasmiques, réduits chez l'homme.

Leurs fibres de soutien les longent (fibres endocrinales) d'autres les croisent, perpendiculairement aux précédentes (fibres annelées), ce réseau grillagé est uni avec celui des cordons.

Ainsi existent des *interstices* pouvant s'élargir, faisant communiquer lumière sinusale et cordons et permettant le passage des cellules mobiles d'origine splénique ou sanguine.

3° Comparaison des systèmes réticulo-endothéliaux du foie et de la rate.

Le foie a un système réticulaire couplé avec la cellule hépatique, en faisant un système d'arrêt et d'excrétion. La rate au contraire a un développement réticulaire extrêmement riche et différencié à rôle d'arrêt très important pour certaines substances, à dispositif excréteur absent, mais pouvant dans certaines conditions remettre en circulation les substances interceptées, par l'intermédiaire du milieu sanguin et de ses éléments figurés.

4° Autres localisations du S. R. E.

A part ces deux grands organes réservoirs R. E., il est encore d'autres organes moins riches en tissu réticulé. S'ils nous concernent moins du point de vue radio-clinique il nous paraît utile néanmoins, de les schématiser rapide-

ment ici étant donné que nous serons amenés à y rechercher la diffusion de certaines substances à affinité R. E. intéressantes pour deux raisons: la façon dont se comportent ces localisations vis-à-vis de celles-ci et lorsque le foie et la rate sont saturés.

Les vaisseaux par le revêtement endothélial de leur lumière constituent un vaste ensemble R. E., mais étant donné l'intensité des échanges son pouvoir de fixation est généralement de courte durée.

La moelle osseuse par l'endothélium des capillaires sanguins, la paroi des sinus capillaires, certaines cellules mobiles: hémohistioblastes de Ferrata, monocytes, cellules endothélioïdes et plasmazellen semble-t-il.

Les ganglions sympathiques par les cellules du sinus périphérique et la région médullaire, les vaisseaux lymphatiques par leurs endothéliums.

Parmi les organes *le rein*, au niveau de l'épithélium recouvrant les glomérules et le tissu congestif glomérulaire lui-même.

Les poumons par les cellules endothéliales des capillaires des cloisons, certaines cellules groupées autour de ceux-ci et les cellules nucléées alvéolaires.

Les surrénales: cellules situées au niveau des lames conjonctives séparant les cordons glandulaires.

5° Activité physiologique du S. R. E.

Nous n'avons pas la prétention d'esquisser la physiologie du R. S. E. Le travail d'Albert-H. Du Bois en constitue une excellente mise au point, signalons seulement ici les différents points de son activité fonctionnelle en rapport avec notre sujet que nous aurons l'occasion de développer aux chapitres correspondants.

L'hépatosplénographie dépend d'un des plus importants de ces facteurs physiologiques et en permet une étude intéressante: le pouvoir de fixation du S. R. E. qu'il s'agisse de cristoïdes ou de colloïdes. Le comportement du

S. R. E. au cours du métabolisme des lipides ou plus exactement de la fixation de la cholestérine et des graisses introduites dans l'organisme n'a pas moins d'intérêt pour l'utilisation de la méthode des sols gras iodés.

Un grand nombre de facteurs modifiant l'activité physiologique du S. R. E. sont également importants à connaître et, transformant le cours de la fixation splénique ou de la traversée hépatique peuvent comporter des applications à l'hépatosplénographie.

Le blocage du S. R. E. a été discuté; il semble partiellement et momentanément possible avec certaines des suspensions colloïdales utilisables pour l'hépatosplénographie. Le comportement local ou général du S. R. E. hépatique ou splénique nous arrêtera plus longuement au cours des affections de ces organes ou de certaines maladies de système : il est le plus souvent à la base des aspects radiologiques observés.

L'ensemble du système réticulé du foie et de la rate à un fonctionnement couplé c'est : « le couple spléno-hépatique » soumis à des influences diverses et à des interactions propres. Un exemple physiologique de ces dernières est donné par le rôle que la rate joue sur la fixation hépatique; celle-ci est momentanément inhibée après la splénectomie comme l'ont bien montré les expériences de Noël FIESSINGER, H. R. OLIVIER et CASTÉRAN.

PREMIERE PARTIE

SORT °DES SUBSTANCES DU GROUPE DE LA TETRAIODOPHENOLPHTALEINE INJECTEES DANS L'ORGANISME L'HEPATOGRAPHIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE PREMIER

PHASE DE DIFFUSION DU TETRAIODE METHODES DE RECHERCHE DANS LE SANG

Le tétraiode une fois injecté dans l'organisme il convient d'étudier les différentes phases par lesquelles il va passer pour arriver au stade d'élimination, celle-ci se faisant par la voie biliaire pour la plus grande part. On peut distinguer schématiquement après injection intra-veineuse de la solution :

1° Une phase de diffusion dans le sang avec possibilité de combinaisons organiques.

2° Une phase de fixation au niveau de la rate mais surtout du foie, suivie de la traversée hépatique. Celle-ci est d'ailleurs elle-même divisible en plusieurs temps difficiles à préciser.

3° Une phase d'excrétion biliaire.

4° Une phase d'accumulation dans la vésicule avec concentration suivie d'une évacuation dans le tube digestif, puis d'une élimination intestinale avec possibilité de

réabsorption partielle. Nous n'étudierons de cette 4^e phase que les points qui nous intéressent spécialement. Les autres voies d'élimination sont contingentes.

Au cours de cette longue traversée de l'organisme, le tétraïode peut être suivi et caractérisé de manière différente suivant le point considéré : avant le stade hépatique c'est sa caractérisation chimique dans le sang qui permettra de le retrouver; dans la glande, c'est par la radiographie lorsqu'il est à dose suffisante, dans le tissu hépatique, ce sont encore les méthodes chimiques ou histo-chimiques, voire l'historadiographie qui peuvent le mettre en évidence.

Au delà du foie, ce sont encore les dosages chimiques et la radiographie qui permettront de suivre assez facilement son passage quant à l'élimination en dehors du couple hépato-splénique et aux combinaisons possibles avec les tissus nous ne les étudierons pas, par la suite, en raison de leur faible importance.

PHASE DE DIFFUSION DANS L'ORGANISME

Nous étudierons :

- a) Ce que devient le tétraïode injecté ?
- b) Quelle est sa diffusion ?
- c) Quelle est sa durée de séjour dans le sang ?

a) QUE DEVIENT LE TÉTRAÏODE INJECTÉ ?

Le tétraïode, sel disodique, a une réaction alcaline, mais la fonction acide du radical tétraïodophthaléine est très faible et l'acide le plus faible est capable de déplacer la soude de la molécule qui a provoqué la formation d'un mélange insoluble composé de tétraïode sodique, soluble, de tétraïode acide insoluble et de carbonate sodique. Il suffit de laisser la solution à l'air pour obtenir ces résultats. Mais quelques gouttes d'une solution de soude rajoutées suffisent à provoquer une redissolution.

Dans le sang le tétraïode ne conserve pas sa forme sodique d'avant l'injection par suite de l'acidité ionique trop faible du milieu et peut-être des combinaisons qui se forment. En effet :

1° Il y a transformation en tétraïode acide avec décoloration;

2° Cette transformation par contre s'effectue différemment de celle qui se produit à l'air libre car il n'y a pas formation de précipité ou de molécules insolubles.

Une expérience très simple montre ce qui se passe. En mélangeant le tétraïode à du sérum de sang rendu incoagulable, en proportion convenable on constate : que le tétraïode se décolore aussitôt et, qu'il n'y a pas floculation.

In vivo le même phénomène se produit; une fois le tétraïode injecté, même en de fortes proportions, le sérum est incolore ou à peine coloré lorsque l'on prélève du sang après l'injection.

Conclusion : Le tétraïode se transforme d'une façon particulière dans le milieu sanguin où interviennent les constituants du sang eux-mêmes.

Quant à l'élimination extra-hépatique du tétraïode et aux combinaisons possibles avec les tissus ils semblent de faible importance (HOESCH).

b) PHASE DE DIFFUSION DANS L'ORGANISME.

Les chiffres donnés par différents auteurs concernant la rapidité de diffusion d'une substance injectée dans la veine en un point quelconque de l'organisme sont un peu variables. Pour le rose bengale par exemple, KERR, EPSTEIN et DELPRAT admettaient que la diffusion de la quantité injectée était complète à partir de la 2^e minute, ces auteurs portaient d'ailleurs de ce principe pour déduire la masse sanguine de l'organisme humain.

Ces constatations ont été reconnues inexactes par FIESINGER et WALTER qui injectant le colorant en 15" et prélevant le sang au bras opposé de 30 en 30 secondes ont constaté que le maximum de concentration était atteint parfois

en 30 secondes, parfois en 2 minutes et même dans certains cas en 30 minutes seulement. Une fois le maximum atteint, la concentration diminuait très rapidement.

La méthode précédente a pu être employée également pour calculer le temps que mettait le sang pour parvenir d'un endroit à l'autre du corps et par conséquent la vitesse du courant sanguin. Avec la fluorescéine de bras à bras, FACQUET a trouvé chez l'adulte normal une vitesse de 15 à 30 secondes.

c) DURÉE DU SÉJOUR DANS LE SANG.

Elle est importante à connaître pour la réalisation de l'hépatographie afin de savoir au bout de combien de temps le foie aura fixé le tétraïode pour sa plus grande part et ou par conséquent il sera devenu le plus opaque.

METHODES DE RECHERCHE DU TETRAIODE DANS LE SANG

La recherche du tétraïode dans le sang peut être faite par plusieurs méthodes mais il n'en est pas une vraiment simple applicable en clinique aussi facilement que les épreuves évaluant la rétention des colorants tel que le rose Bengale par exemple, exception faite de l'épreuve employant un isomère coloré.

LES MÉTHODES CHIMIQUES.

Elles consistent à doser l'iode restant dans le sang après l'injection de la tétra-iodo-phénol-phtaléine. Les proportions d'iode sont relativement grandes. Elles varient dans des limites supérieures à celles que l'on a à mesurer dans l'estimation de la teneur en iode (et de ses variations) dans les différents milieux organiques habituels. Mais ces derniers exigent des techniques de précision assez délicates comportant de préférence l'emploi d'appareils électrométriques. Aussi avons-nous cherché à employer et à mettre

au point les techniques donnant des résultats peut-être moins précis mais d'une application plus simple.

La méthode de KUHN et LOESER a été employée par quelques auteurs.

La méthode de dosage simplifié des halogènes (Cl. I.) dans le sang (PAAL et MOTZ) pourrait être également appliquée mais est une méthode électrométrique assez longue.

Trois techniques nous ont paru spécialement désignées pour cette étude ce sont celles de KUNFI, la plus simple, celle de CHIRAY et L. CUNY et celle de GRAHAM, COLE, COPHER et MOORE employant, celle-ci, l'isomère coloré du tétraïode.

Méthode de l'anneau coloré de Kunfi.

C'est la méthode du « Ringprobe » employée par KUNFI qui l'avait lui imaginée pour mettre en évidence des quantités de phénoltétrachlorephthaléine (employée pour l'exploration fonctionnelle du foie), insuffisantes pour colorer le sérum d'une façon lisible à l'échelle colorimétrique (c'est-à-dire moins de 3 %).

On ajoute au sérum, qui n'a pas été préalablement alcalinisé, quelques gouttes d'acide chlorydrique à 3 %, ce qui lui fait perdre toute teinte bleue qui pourrait lui avoir été donnée à la rigueur par la phénoltétrachlorephthaléine, celle-ci n'apparaissant cependant bien qu'en solution alcaline. On verse ensuite, avec précaution, ce liquide dans un tube contenant une solution de soude caustique à 5 %. S'il persiste du colorant dans le sérum on constate à la surface de séparation la formation d'un *disque coloré allant du bleu au rouge intense*. Cet anneau apparaît d'autant plus coloré que le sérum est plus concentré en phénolphthaléine bien que, note KUNFI, ceci ne soit pas absolu.

L'application de la réaction de Kunfi au tétraïode a été faite par FALTITSCHCK et KRASSO; elle se réalise d'une façon identique mais la coloration violacée de la solution de tétraïode mélangée au sérum peut donner à celui-ci une

teinte verdâtre; il peut parfois être difficile de reconnaître l'anneau lorsqu'il est à la limite de visibilité.

DEMOLE a cherché à sensibiliser ce procédé et il a remplacé les quelques gouttes d'acide chlorhydrique décolorant le sérum par une même quantité d'acide acétique et en chauffant alors jusqu'à 30° ou 40° pour obtenir la réaction. Ainsi la méthode est rendue plus sensible et elle permet de mettre en évidence des quantités de tétraïode correspondant à 100 mmgr. par litre, malgré cela par suite des faibles propriétés colorantes du tétraïode, on se trouve désavantagé en comparaison de la phénoltétrachloreptaléine. En effet comme l'injection de tétraïode est au maximum d'environ 4 gr. pour 5 litres de sang soit une concentration approximative de 800 mmgr. par litre au départ, on ne peut suivre d'une façon assez complète la disparition du tétraïode dans le sang et guère compter dépasser les 1/8 du taux initial. Pour la phénoltétrachlorephthaléine on peut mettre en évidence des quantités inférieures à 3 mmgr. par litre.

Méthode de Chiray et L. Cuny.

Il s'agit d'une méthode mise au point par ces auteurs pour le dosage de l'iode dans la bile. Sa précision est très suffisante et elle pourrait être employée à la recherche de l'iode après injection du tétraïode, dans le sang. Nous n'avons pas eu l'occasion de l'employer. La voici telle est décrite par ses auteurs.

« Notre technique comporte la transformation de l'iode organique issu de la tétraiodophénolphtaléine absorbée en un sel inorganique au moyen d'une réduction par le zinc en milieu alcalin (solution normale de soude). Elle fait passer l'iode du colorant à l'état d'iodure. Cet iode est ensuite dosé, soit par la méthode de Frésenius, soit par oxydation de l'iodure en iodate au moyen du permanganate de potasse et titration avec hyposulfite de soude. Le perfectionnement principal de notre technique consiste dans la minéralisation très rapide de l'iode (en un quart

d'heure), si bien que l'opération entière se trouve terminée en moins d'une heure. On peut la résumer ainsi :

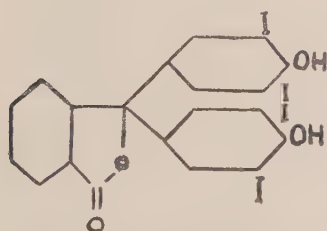
A 10 cm³ de bile recueillie on ajoute 0 gr. 50 de poudre de zinc et 10 cm³ de soude normale. On fait bouillir pendant quinze minutes. Après refroidissement, on verse le contenu du ballon dans un flacon jaugé de 125 cm³, en ajoutant 10 cm³ d'acide sulfurique normal et en complétant le volume à 125 cm³. On agite, on filtre. Le filtrat est recueilli dans une fiole jaugée de 100 cm³. On verse ce liquide dans une ampoule à décantation. On ajoute 10 cm³ de sulfure de carbone, 5 cm³ d'acide sulfurique normal, et 1 cm³ de solution de nitrite de soude à 10 pour 100.

Le mélange est agité jusqu'à solubilisation totale de l'iode libéré dans le sulfure de carbone. On laisse alors s'écouler ce dernier dans un flacon contenant quelques décigrammes d'urée avec un peu d'eau distillée, puis on répète l'extraction avec 10 autres cm³ de sulfure de carbone que l'on joint aux précédents. L'iode est titré dans le flacon à l'aide de la solution centinormale d'hyposulfite de soude jusqu'à décoloration. On calcule la quantité d'iode d'après le volume de solution d'hyposulfite que l'on a dû consommer ».

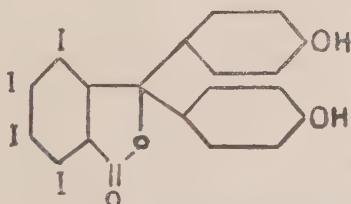
Méthode de Graham, Cole, Copher et Moore.

Ces auteurs ont eu recours à un artifice et ont employé un isomère coloré de la tétraiodophénolphtaléine, ils s'en sont d'ailleurs servis pour l'étude fonctionnelle du foie associé à la cholécystographie beaucoup plus que pour étudier le devenir du tétraiode dont ils se sont peu préoccupés. Cet isomère a été utilisé par eux dès 1926.

Il s'agit d'un isomère coloré dans lequel la liaison de l'iode au radical de phtaléine est différente comme le montrent les formules (d'après DEMOLE) :



Tétraiodo-phénol-phtaléine



Phénol-tétraiodo-phtaléine

Cet isomère qui a les mêmes propriétés opacifiantes n'a pas une toxicité supérieure, de plus sa coloration ou plus exactement la réapparition d'une coloration intense dans le sérum après l'alcanisation rend possible à des taux faibles la détermination de la concentration par la simple comparaison avec une échelle colorimétrique.

Technique originale de Graham, Cole, Copher et Moore.

La technique de l'administration du tétraïode est la même que celle employée pour la cholécystographie; le tétraïode est injecté par voie intraveineuse à la dose de 40 milligrammes par kilo de poids sans cependant dépasser 2 gr. 5. Le sang est alors prélevé dans une veine du bras en deux échantillons, le premier une *1/2 heure* après l'injection et le 2^e *une heure* après. Le sang est centrifugé et mis dans deux tubes propres de même diamètre que ceux qui serviront à faire l'échelle standard de comparaison. C'est le sérum d'un de ces tubes qui servira de contrôle en cas d'une teinte légèrement différente, ce qui arrive parfois. En effet le sérum, contenant la phénoltétraïodophthaléine *reste incolore jusqu'à l'alcalinisation*. Une petite goutte d'une solution à 10 % de carbonate de soude suffit pour 3 cm³ de sérum, il faut bien mélanger et la coloration rouge pourpre apparaît. La quantité exacte de la solution alcaline nécessaire est très importante car en cas d'insuffisance la teinte obtenue est trop claire et s'évanouit rapidement. S'il y a excès au contraire le rouge pourpre tourne au brun.

La lecture est faite au comparateur en plaçant d'un côté un tube d'eau distillée et le tube de sérum rougi, de l'autre, le sérum non encore alcalinisé en faisant défiler les tubes de l'échelle colorée jusqu'à ce que la teinte soit la même des deux côtés.

L'échelle colorée est préparée de la façon suivante : 48 milligr. de phénoltétraïodophthaléine sont ajoutés à 100 cc. d'eau distillée; la solution ainsi obtenue sera égale à une solution standard à 100 % et représentera la concentration du tétraïode dans le sang immédiatement après l'injection. La formule utilisée pour se servir de l'échelle standard est la suivante :

dose par kilo $\times$ 100

$$\frac{\quad}{83,3} = \text{milligr. \% en partant de 100 \% standard}$$

(la constante 83.3 représente le volume de sang en cc. par kilogramme de poids trouvé en se servant de l'estimation d'ERLANGER qui estime le volume de sang à 1/12^e du poids).

Pour éviter l'affaiblissement du standard il faut ajouter 2 cc. de la solution à 10 % de carbonate de soude à chaque 100 cc. d'eau employée dans la préparation de la solution et également dans l'eau employée pour les dilutions. Environ 10 dilutions sont faites entre 5 et 100 % (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 60, 80 %). Tous les tubes sont scellés et toujours maintenus dans l'obscurité quand ils ne servent pas, ainsi on peut garder l'échelle plusieurs mois.

Nous avons modifié la technique de la façon suivante en nous inspirant de celle employée pour l'estimation du rose bengale contenu dans le sérum.

Le sang est placé dans deux tubes gradués contenant chacun 2 cc. d'une solution d'oxalate de potasse à 2 %. Lorsqu'on a noté la concentration du sérum en tétraiode, il est nécessaire de faire subir au taux ainsi trouvé une correction car le liquide a subi une concentration lorsqu'on l'a séparé des globules rouges et une dilution par suite de l'addition de l'anti-coagulant.

Le taux réel est obtenu en multipliant le taux trouvé par le rapport liquide sur sang prélevé, c'est-à-dire :

$$\frac{\text{volume du sang prélevé-vol. d. globules}}{\text{sur vol. total du sang prélevé.}}$$

On trouvera d'ailleurs dans le livre que le Professeur Noël FIESSINGER et H. WALTER ont consacré à l'exploration fonctionnelle du foie les détails se rapportant à ces calculs.

Remarquons en outre que le sérum étant incolore avant l'addition de la soude, il n'est pas besoin de prendre du sang avant l'injection et c'est le même sérum pris dans un deuxième tube, donc *rigoureusement identique* et non opalescent, ce qui arrive parfois pour des sérums pris à des moments différents, que l'on place devant le tube de l'échelle colorimétrique pour la comparaison des intensités colorées. D'autre part, l'hémolyse sanguine vient assez rarement fausser les résultats, tout au moins chez l'homme, de sorte qu'il peut paraître superflu d'employer la méthode mise au point par NAVILLE dans le laboratoire du Profes-

seur Noël FIESSINGER pour faire disparaître cette cause d'erreur dans l'emploi des colorants en éliminant la coloration rose de l'hémoglobine.

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES.

Nous avons cherché à vérifier *la durée d'élimination normale du tétraïode du sang.*

A. 1^o Un chien gris de 10 kg. 700. reçoit dans la jugulaire externe 1 gr. de tétraïode en solution aqueuse fraîchement préparée soit près de 90 mgr. par kg. Le sang est prélevé au bout d'une demi-heure, d'une heure, et d'une heure et demie. La technique employée est celle de l'anneau colore suivant la technique de KUNFI modifiée par DEMOLE.

Sur le premier échantillon, anneau très intense.

Sur le 2^o échantillon, anneau à peine visible.

Sur le dernier échantillon pas d'anneau appréciable.

Radiographie vésiculaire au bout de 8 h. après l'injection : la vésicule n'est pas nettement visible, le tétraïode semble être pour la plus grande part dans l'intestin, un jeûne rigoureux n'ayant peut être pas été observé. L'ombre hépatique n'est pas visible.

2^o Un chien beige de 8 kg. reçoit dans la jugulaire externe 2 gr. de tétraïode en solution aqueuse, soit une dose très forte de 0 gr. 25 par kg. Le sang est prélevé au bout d'une heure et au bout d'une heure et demi. Sur le premier échantillon, anneau très visible, sur le 2^o anneau, faible.

3^o Chez un homme de 67 kg. dont le foie est cliniquement normal, on injecte 2 gr. 50 de tétraïode par voie veineuse. Le sang est prélevé de demi-heure en demi-heure.

1^{er} échantillon (1/2 h.) : anneau intense;

2^o échantillon (1 h.) : anneau plus modéré;

3^o échantillon (1 h. 1/2) : anneau à peine visible.

Le cholecystogramme est normal.

B. Nous avons obtenu avec la phénoltétraiodophthaléine¹

(1) Nous remercions la maison Malinckrodt qui a mis à notre disposition une petite quantité de ce produit rare.

par la *méthode colorimétrique* selon la technique et avec les corrections que nous avons indiquées les résultats suivants :

1°. — Un chien de 8 kg. reçoit 2 gr. de colorant, le sang est prélevé de 1/2 h. en 1/2 h. avec les résultats suivants :

1^{er} échantillon (1/2 h.) : rétention de 14 %;

2^e échantillon (1 h.) : rétention de 7 %;

3^e échantillon (1 h. 1/2) : pas de coloration décelable.

2°. — Un homme de 47 kg. reçoit la dose de 2 gr. 50 du colorant en injection intra-veineuse, le sang est prélevé d'heure en heure.

1^{er} échantillon (1 h.) : rétention 3 % environ.

2^e échantillon (2 h.) : pas de rétention décelable.

Ces recherches montrent que chez l'animal comme chez l'homme le *séjour du tétraïode injecté par voie veineuse dans le sang n'excède pas 1 h. 1/2 et qu'au bout d'une heure la majeure partie a été fixée.*

Ces constatations sont à peu près en accord avec celles faites par différents auteurs.

ETTEL et LOESER (employant la technique de dosage de l'iode de KUHN et LOESER) ont trouvé, après avoir injecté à un chien la dose très élevée de 4 gr. de tétraïode, que le taux d'iode tombait à 70 % au bout de la 1^{re} heure.

DELARIO n'a pas retrouvé d'iode dans le sang, chez l'homme, après 2 ou 4 h. à la suite de l'injection intra-veineuse aux doses normales (0,05 à 0,07 gr. par kg.). Il est vrai qu'il utilisait une technique moins sensible.

En effet, HOESCH qui a trouvé également que la concentration diminuait très rapidement a cependant constaté que le colorant pouvait persister assez longtemps sous une concentration plus faible qu'il ne précise pas.

GRAHAM et ses collaborateurs avec l'isomère du tétraïode employé comme test fonctionnel hépatique, d'abord chez le chien en comparaison avec la bromesulphtaléine puis chez un certain nombre de sujets, donne les chiffres suivants : on doit trouver normalement, une 1/2 heure après

l'injection, moins de 14 % du colorant dans le sang circulant et 1 h. après moins de 5 %. WATERS donne comme taux normal les chiffres respectifs de 12 % et 4 %. Ces auteurs font en outre remarquer que les doses nécessaires pour la cholécystographie simultanée accroissent l'efficacité de l'épreuve lorsqu'on s'en sert comme épreuve d'exploration hépatique. L'emploi de l'isomère coloré du tétraïode n'est pas continué actuellement en raison de son coût élevé.

COMPARAISON AVEC LES COLORANTS HÉPATOTROPIQUES.

Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux obtenus par l'emploi d'autres colorants du type cristalloïde. Cette comparaison doit cependant tenir compte d'un certain nombre de différences qui, malgré qu'il s'agisse de solutions cristalloïdes, entraînent des variations importantes dans la traversée de l'organisme, aussi allons-nous les passer en revue assez rapidement avant de confronter les résultats obtenus avec diverses substances.

Les facteurs physico-chimiques les plus importants interviennent dans l'ordre suivant :

1° *La constitution chimique* : celle-ci est parfois connue exactement, parfois incertaine ou tenue secrète pour nombre de colorants.

2° *La charge des colorants* : Les colorants basiques ont généralement un groupe NH_2 —, NH (CH_3 —, etc.) ou NCH_3 et ce sont, le plus souvent, des chlorhydrates; les acides ont un groupe SO_3H , COOH , etc. et ce sont le plus souvent des sels de soude dont le tétraïode : *tétraiodophénolphthaléinate de sodium*, est un exemple.

Mais quand le colorant est dissocié dans une solution il se compose d'ions colorants positifs et négatifs qui conditionnent sa nature basique ou acide et il est possible d'en approfondir la constitution à l'aide de la cataphorèse (MATSUO).

3° *Le pouvoir diffusant* joue également un rôle; il existe d'ailleurs une relation entre la diffusion et la grosseur de la molécule. Ce pouvoir diffusant peut être apprécié par la dialyse ou par l'agar-agar dans laquelle il est facile d'étudier l'extension d'une coloration en un temps donné.

4° *L'absorption* intervient aussi et sa simple recherche expérimentale est faite facilement par la mise en contact de broyats d'organes, de globules rouges ou de leucocytes et de colorant.

L'on constate ainsi que les produits basiques sont très adhérents au foie, mais que cette fonction peut être mise en parallèle avec leur toxicité pour la glande.

5° *La solubilité dans les substances lipoidiques dans la cholestérine, dans l'huile d'olive*, sont également des faits qui interviennent pour expliquer leur comportement.

Parmi les colorants nous ne retiendrons de la longue liste de ceux essayés par divers auteurs et en particulier par l'Ecole japonaise de Kioto, que ceux obtenus avec le *rose Bengale* introduit dans l'exploration fonctionnelle du foie par Noël FIESSINGER et Henry WALTER. C'est un colorant du groupe acide mais plus diffusible que le tétraïode.

Avec lui, PANISSET travaillant sous la direction du Professeur Noël FIESSINGER trouve chez le chien sain, des taux rétentionnels échelonnés entre 2 et 4 % au bout d'1/4 d'heure et entre 0 et 1 % au bout de 45 minutes. Chez l'homme, en dehors d'affections hépatiques, les chiffres de rétention oscillent entre 0 et 3 % (FIESSINGER, WILLEMIN); ces chiffres, trouvés avec la méthode colorimétrique, montrent que la résorption peut être comparée à celle du tétraïode avec cependant une rapidité plus grande.

CHAPITRE II

LA PHASE DE FIXATION AU NIVEAU DU FOIE ET LA TRAVERSEE HEPATIQUE DU TETRAIODE

Cette phase, qui figure parmi les plus intéressantes, est encore très insuffisamment connue. Il serait cependant utile d'arriver à préciser d'une façon exacte, comment, des capillaires hépatiques où parvient le sang chargé de la substance iodée, se fait le passage à travers le système réticulo-endothélial et les cellules hépatiques, terme de passage, de connaître le mécanisme de cette traversée et la manière dont on peut concevoir le rôle de ces deux espèces de cellules aboutissant à la sécrétion de la substance iodée avec la bile.

Nous étudierons :

- 1° La durée de cette traversée hépatique, les méthodes qui permettent de la mettre directement en évidence.
- 2° La façon dont est conçu le rôle du foie.

1° LE TEMPS DE TRAVERSÉE total du tétraiode est relativement long, en effet le foie, nous l'avons vu, fixe très rapidement la presque totalité de la substance puis la laisse filtrer lentement par la bile. Comme l'a noté Noël FRESSINGER le colorant peut n'apparaître dans la bile qu'après la baisse du taux sanguin et il existe, comme il l'a montré avec WALTER, un temps perdu très peu marqué chez le sujet normal. L'existence de l'iode fixée au niveau du parenchyme hépatique est relativement facile à déceler d'une manière grossière, mais n'a alors que peu d'intérêt, il est par contre plus difficile de préciser la localisation de la substance dans les cellules hépatiques, ainsi que le

mécanisme par lequel s'effectue le passage. Ne voulant pas reprendre ici la comparaison avec le passage des colloïdes que nous envisagerons plus loin, nous renvoyons à ce chapitre.

a) *Le dosage chimique de l'iode* serait possible dans le foie, en particulier sur le résidu sec, mais nous n'avons pas trouvé de résultats se rapportant à cette méthode, par contre il est très simple d'en démontrer la réalité; nous avons injecté à un de nos lapins (d'1 kg. 800), 0 gr. 50 de tétraïode dans la veine marginale de l'oreille. L'animal a été sacrifié au bout d'une h. Le foie ayant été prélevé, lavé et débarrassé du plus de sang possible, une tranche a été broyée au mortier dans du sérum physiologique : mise au contact avec de l'empois d'amidon, il y a eu bleuissement traduisant la présence de l'iode libéré.

b) *Les méthodes chimiques pour la recherche de l'iode sur les coupes histologiques* sont délicates, nous ne les avons pas entreprises. Cependant GRAHAM dit n'avoir pas trouvé d'iode décelable dans les cellules de Kupffer.

Par contre, différents auteurs ont étudié ce passage hépatique suivi à l'aide de la coloration réalisée par des cristalloïdes au niveau des cellules réticulo-endothéliales et hépatiques. Ce terme de comparaison nous paraît utilisable bien que la grande diffusibilité de ces substances rende difficile une appréciation très précise.

c) *L'historadiographie*. C'est une méthode nouvelle qui pourrait être utilisée, car elle s'applique particulièrement à la localisation histologique de *molécules lourdes* dont elle dévoile l'opacité au sein de la structure cellulaire. Cette méthode dont l'idée première revient à DAUVILLIER a été bien mise au point par LAMARQUE et a été appliquée à la localisation de l'acide osmique et de particules métalliques en particulier dans différents parenchymes (Thèse de SIRC).

A propos de la méthode radiologique, signalons qu'il serait encore possible de mettre en évidence le tétraïode

en utilisant le pouvoir absorbant de l'halogène, dont le poids atomique est suffisamment élevé, pour le rayonnement X.

Nous avons comparé l'opacité des différentes substances halogénées mises à notre disposition. (Nous remercions les Etablissements KUHLMANN qui ont pu nous procurer ces produits).

Les essais que nous avons faits montrent également (fig.) qu'à la concentration de 1 gr. pour 1000, la plus forte initialement chez l'homme, il n'y a pas de différence entre l'opacité du sérum avant et après l'injection. La plaque photographique ne présente pas une gamme de sensibilité suffisamment étendue.

On pourrait aussi procéder indirectement en mesurant comparativement l'absorption d'un rayonnement X par le sang normal et tétraiodé. Là encore les calculs nous ont montré que la précision obtenue n'était pas suffisante.

2° FAÇON DONT EST CONÇU LE RÔLE DU FOIE VIS-A-VIS DU TÉTRAIODE. Les substances comme le tétraiode et les colorants introduits dans le sang ne font que passer, le foie les arrête puis les élimine.

Il y a d'abord mise en jeu de la fonction d'arrêt du foie qui semble bien liée à l'activité des cellules de KUPFFER jouant le rôle principal de fixation; la cellule hépatique, elle, joue le rôle d'élimination.

Pour DEMOLE, c'est également la cellule de KUPFFER qui joue le rôle principal dans la fonction d'arrêt du foie, la preuve en est donnée par le fait que si la cellule de KUPFFER est saturée ou épuisée, la cellule hépatique ne peut compenser cette déficience.

Mais, comme le dit DIÉRYCK, pour l'élimination des colorants cristalloïdes, la cellule réticulo-endothéliale joue un rôle passif en quelque sorte, ceux-ci diffusant à travers la barrière kupfférienne sont repris par la cellule hépatique qui seule a le rôle véritablement actif. C'est ainsi qu'il semble le plus logique de concevoir le fonc-

tionnement du foie dans le passage du tétraïode, il met en jeu ce que Noël FIESSINGER a appelé la *fonction chromogogue du foie*. C'est également ainsi que s'expliquent le mieux les actions des agents modifiant la durée de cette phase (glucose, agents pharmacodynamiques, agents physiques).

En pathologie, cette fonction des cellules hépatiques peut ne pas être touchée, car leur asynergie fonctionnelle est une de leurs facultés premières.

CHAPITRE III.

LA PHASE D'EXCRETION BILIAIRE

Elle commence très tôt, après l'injection intraveineuse (GRAHAM). DELREZ et PARIS ont mesuré ce délai chez deux de leurs malades ayant une fistule biliaire, en dosant l'iode contenu dans la bile.

Dans l'un des cas, c'est seulement à la 6^e heure que la teneur en iode de la bile a dépassé la normale; dans l'autre le taux augmenta à la 2^e heure.

Mais comme le font remarquer CHIRAY, LESAGE et TACHNER, les expériences des auteurs précédents ont été faites chez des malades dont le foie était probablement touché et qui n'étaient pas dans des conditions absolument normales pour l'étude de la sécrétion du tétraïode dans la bile puisqu'ils étaient porteurs de fistules opératoires. Aussi CHIRAY a repris ces recherches en s'appuyant sur l'examen de la bile prélevée, cette fois, par tubage duodénal et en dosant l'iode selon la méthode préconisée par CHIRAY et CUNY.

L'introduction du tétraïode a lieu par *voie orale*.

Une première série d'expériences est la suivante : la bile est prélevée par tubage duodénal entre la 3^e et la 21^e heure après l'injection de tétraïode chez des sujets dont l'appareil hépato-vésiculaire peut être considéré comme normal. La sécrétion est constatée dans certains cas dès la 3^e heure avec un premier maximum d'élévation puis une diminution et un nouveau maximum entre 12 et 13 heures et peut-être même un troisième encore.

Il faut noter la longueur de l'élimination (déjà signalée

par GRAHAM et d'autres auteurs : 24 heures après l'injection chez des chiens ayant une fistule biliaire, le tétraïode était encore décelable) ici des traces dosables d'iode ont été retrouvées 4 jours après.

Les expériences précédentes ne tenant compte que du poids de l'iode éliminé, sans faire entrer en ligne de compte sa concentration et la quantité de bile écoulee, CHIRAY a employé une autre méthode tenant compte du poids net de l'iode éliminé en un certain temps (1/2 heure en l'espèce) avec un volume de bile donné et une concentration donnée. C'est ce qu'il a appelé « le coefficient d'excrétion cellulaire de l'iode ».

Une deuxième série d'expériences est entreprise sur ces données. Le début de l'élimination est constaté dès la troisième heure avec un maximum entre la 10^e et la 13^e heure et se continue très longtemps. De sorte que si l'on reporte ces résultats sur des courbes, ce qui est remarquable, c'est le *polycyclisme* de la courbe d'élimination.

Si l'on compare les chiffres obtenus dans l'étude de l'élimination iodée à ceux qui ont été constatés pour l'excrétion biliaire du rose bengale, on constate que les résultats sont dans l'ensemble assez comparables. L'élimination commence en effet tôt. DELPRAT avait noté chez un chien porteur d'une fistule biliaire la présence de rose bengale dans la bile, 15, 18 ou 20 minutes après l'injection. WILLEMIN, dans sa thèse, rapporte à peu près les mêmes constatations faites chez l'homme par le tubage duodénal. Rappelons qu'il s'agit là d'injections alors que les recherches que nous venons de citer se faisaient après ingestion.

Quant à l'élimination du rose bengale, lorsqu'elle est suivie, elle affecte également un polycyclisme assez remarquable si l'on compare les quantités rejetées de la 3^e à la 7^e heure. Enfin, cette élimination est rapide et très importante puisque un total de 60 milligrammes sur les 75 injectés a été relevé.

Ce sont les mêmes résultats qu'obtiennent, au cours de leurs recherches minutieuses sur l'élimination des colo-

rants, les collaborateurs de MATSUO et les courbes qu'ils reproduisent, obtenues avec l'Azorubine S injectée par voie veineuse, sont très démonstratives. Elles révèlent en effet que l'excrétion commence vers 30 minutes, atteint un maximum au bout de quelques heures, puis retombe à nouveau pour remonter ensuite.

Ce polycyclisme peut s'interpréter de deux façons : ou il s'agit d'un cycle entéro-hépatique comparable à celui de SCHIFF admis pour les sels biliaires, ou il s'agit d'une excrétion par petites quantités successives. CHIRAY et ses collaborateurs pensent que la première hypothèse n'est pas nécessaire et qu'il s'agit d'une libération par à-coups de l'iode traversant le foie. Cette explication nous paraît concorder en effet avec les constatations faites sur le rythme cellulaire du foie en particulier par FORSGREN.

LA POLARISATION HEPATIQUE. L'HEPATOTROPISME.

C'est une question très intéressante de savoir quels sont les facteurs qui créent la détermination hépatique de certaines substances et de nombreuses études expérimentales se sont attachées à les préciser, sans il est vrai, les élucider entièrement. Les colorants sont encore à la base de ces recherches, car ils réalisent des types de substances hépatotropiques et leur recherche est rendue plus facile : que l'on étudie leur disparition du sang ou leur élimination biliaire.

C'est à partir des études d'ABEL et ROWNTREE (1909) surtout, qui constatèrent que l'élimination du sel disodique de la phthaléine du phénol se faisait presque uniquement par les voies biliaires que fut mis en évidence le fait suivant : l'introduction de composés nouveaux dans la formule change l'élimination qui d'hépatique devient rénale, de rénale hépatique ou même hépato-rénale, c'est-à-dire mixte, par exemple. Les quelques lumières qui ont été

faites sur les conditions physico-chimiques qui règlent ces éliminations proviennent 1° de l'étude en série d'élimination de colorants variés; 2° de l'appréciation du changement d'un seul facteur physico-chimique.

I. Les essais systématiques.

On été pratiqué en particulier par TADA dans les conditions suivantes : chez des chiens ayant une fistule vésicale et une fistule biliaire l'élimination de 62 substances colorantes a été étudiée dans la bile et dans l'urine. L'injection avait lieu toujours à peu près à la même concentration et toujours avec des doses faibles et l'importance de l'élimination était jugée au colorimètre de DUBOSQ.

Ces essais ont permis à cet auteur de diviser les substances en 5 groupes.

1° Les substances à maximum d'excrétion hépatique; ce sont les plus nombreuses elles comprennent notamment : l'Eosine A, la Phloxine Ph, l'Erythrosine B, l'Azorubine S, etc.

2° Les substances à excrétion hépatique et rénale, mais avec un maximum hépatique; déjà beaucoup moins nombreuses avec le bleu de méthylène, la Phloxine, etc.

3° Les substances hépatiques à excrétion hépatique et rénale, mais surtout rénale : Ponceau R, Rhodanine, etc.

4° Les substances à maximum d'excrétion rénale : Fuchsine, Lithocarmin, etc.

5° Les substances dont l'excrétion rénale ou hépatique n'est pas notée, tout au moins avec les doses faibles employées, dont la diffusion doit être grande et l'élimination lente.

II. Le changement de facteurs physico-chimiques.

Ce sont là des faits plus précis et c'est encore ABEL et ROWNTREE qui avaient constaté que lorsqu'on substitue

dans les colorants du groupe de la phthaléine ou de la fluorescéine aux atomes H des atomes d'halogènes tel que le brome, l'iode, ou le chlore, on modifie l'élimination du colorant qui se trouve ainsi polarisé vers le foie. Ces faits ont été vérifiés maintes fois et la fabrication de phénolphthaléines ou de fluorescéines di, tétra, octo, chlorées, bromées ou iodées, donne une gamme considérable de colorants *qui semblent à élimination d'autant plus franchement hépatique qu'ils sont plus halogénés* (BRUGSCH et HORSTER, IBUKI).

La diffusibilité du colorant que nous avons mentionnée précédemment a également une certaine importance, mais n'explique pas tout pour les colorants non halogénés. Ce que l'on peut seulement dire (MATSUO), c'est qu'un colorant à faible pouvoir de diffusion s'élimine peu ou mal par le rein.

Que devient la polarisation dans les cas pathologiques ?

Des excrétions compensatrices peuvent se produire mais la polarisation ne change pas ou peu et en particulier les colorants hépato-tropiques sont plus fortement polarisés que les colorants à élimination rénale. Il est vrai que leur mode d'élimination est différent. Plusieurs auteurs ont fait des recherches après ligature des voies biliaires. Chez l'animal l'élimination du tétraïode par les urines est beaucoup plus grande (MADOCK et WHITAKER). Avec le rose Bengale une gêne absolue à l'élimination biliaire amène une élimination urinaire forcément à son maximum mais elle n'est pas compensatrice. Il ne s'agit que d'une élimination de suppléance, la rétention dans le sang persiste (M. PANISSET), ce qui garde toute sa valeur à la méthode en pathologie. TADA note qu'un colorant à tropisme hépatique ne passe pas dans l'urine, au contraire un colorant mixte est excrété entièrement, par compensation, par le rein. Inversement, les colorants à élimination habituellement rénale ne sont pas excrétés par le foie après

ligature des vaisseaux du rein alors que les colorants mixtes le sont. Ceci tendrait à prouver que leur polarité est donc moins exclusive et qu'ils sont eux, susceptibles d'excrétions compensatrices.

Dans les circonstances pathologiques chez l'homme ces faits ont naturellement une grosse importance pour la valeur que l'on peut accorder aux explorations fonctionnelles.

CONCLUSIONS.

Il existe un certain nombre de facteurs acquis par l'expérimentation qui permettent d'utiliser le tropisme de certaines substances, soit pour des épreuves fonctionnelles, soit pour des opacifications par excrétion soit encore pour diriger électivement une chimiothérapie mais on ne peut les mettre exclusivement en rapport avec leur formule. La fonction sélective qui donnera lieu à une « syncholie » ou à une « synurie » (BRUGSCH) joue d'une façon propre.

LA PHASE VESICULAIRE.

Après sa sécrétion par le foie la bile tétraiodée va remplir la vésicule. L'étude exacte des phénomènes qui se passent au niveau de la vésicule biliaire (concentration, absorption, sécrétion, entre autres) et qui ont trait aux modifications que subit la bile sont d'un gros intérêt pour la cholécystographie; que ce soit pour contribuer à sa réussite ou à son amélioration ou que ce soit pour expliquer certains de ses aspects pathologiques

L'étude de cette phase vésiculaire n'a pas d'intérêt pour l'hépatographie, mais la cholécystographie constitue un moyen simple susceptible d'être employé en écartant les causes d'erreur vésiculaires pour étudier l'accélération ou le ralentissement de la traversée hépatique sous diverses influences.

CHAPITRE IV.

REALISATION DE L'HEPATOSPLENOGRAPHIE AVEC LES COLORANTS HALOGENES

Elle constitue, nous l'avons dit, la première réalisation de l'hépatographie envisagée par GRAHAM dès l'étude de l'élimination par le foie des substances opacifiantes qu'il employait pour les cholécystographies. Malheureusement la nécessité de fortes doses parce qu'il s'agit d'un simple passage au niveau de la glande, comme nous venons de le voir, sans que l'on puisse compter sur une concentration comme celle qui se produit pour améliorer la visibilité du cholécyste, ne lui faisait pas retenir cet espoir. D'autres auteurs reprirent quelque temps après la question et procédèrent à quelques expérimentations (EINHORN puis PAVEL et leurs collaborateurs). Mais une étude préalable de la toxicité du tétraïode employé est nécessaire.

La toxicité du tétraïode.

Les constatations suivantes avaient été faites : la dose léthale avait été trouvée entre 0 gr. 27 et 0 gr. 37 par kg. chez le chien, qu'il s'agisse de phénoltétraiodophtaléine ou de son isomère, ces doses étant 5 à 7 fois plus élevées que celles employées en injection chez l'homme (GRAHAM). Les doses supérieures à 0 gr. 30 par kg tuent l'animal assez rapidement. Chez le lapin et le chat, des doses moindres amènent la mort et des lésions viscérales importantes (DICK et WALLACE).

En effet dans les cas d'injections de cette importance on trouve des lésions hépatiques étendues avec dégénérescence ou nécrose au niveau des cellules parenchymateuses (OTTENBERG, DICK et WALLACE, KORCHOW et OLCHOWSKAJA). Ces lésions ont été retrouvées par ALBEAUX-FERNET lorsqu'il a étudié chez le Pr. Noël FIESSINGER l'action du tétraïode sur la vésicule biliaire. Ainsi sur 2 lapins ayant reçu 0 gr. 45 de tétraïode en quelques jours, il a trouvé chez l'un et l'autre une congestion modérée du foie mais avec hypertrophie notable des cellules de Kupffer et un aspect de clarification du parenchyme. Les *rates* de ces animaux étudiées par MESSIMY présentaient des lésions d'inflammation aiguë avec irritation du système endothélial dont les cellules étaient augmentées de volume (ces animaux avaient été sacrifiés au bout de 20 jours, et pesaient environ 2 kg).

Les doses juste inférieures (0 gr. 20 à 0 gr. 25 par kg.) ne provoqueraient contrairement aux précédentes que des lésions plus minimes et transitoires.

Décélées 6 jours après l'injection en une fois, sur une biopsie de foie chez le chien, elles se sont révélées absentes dans les examens histologiques plus tardifs, au 42^e jour (PAVEL). Les mêmes résultats auraient été obtenus pour des doses de 0 gr. 12 à 0 gr. 15 (PALMA). La répartition des doses avec espacement de 1 semaine entre chaque injection n'a pas amené de lésions hépatiques plus considérables.

Conclusions : Ces résultats montrent donc que le tétraïode est toxique et amène, injecté à dose suffisante, des lésions viscérales. Les doses lésionnelles sont encore loin de celles employées chez l'homme pour la cholécystographie (0 gr. 004 par kg. pour la voie intra-veineuse sans dépasser 3 gr. 50; 4 gr. par la voie orale et 5 à 6 gr. par voie orale fractionnée). Elles se rapprochent malheureusement de celles qui ont paru indispensables pour obtenir une opacité du foie. Par contre au cours de la cholécystogra-

phie les accidents sont devenus rares et OTTENBERG, qui était un de ceux qui avaient mis en garde contre la toxicité du produit, a reconnu au cours d'un travail récent sur la cholécystographie chez les ictériques, avoir formulé en 1925 des conclusions certainement trop pessimistes. Il faut savoir aussi que la technique a été mieux codifiée et que les produits employés sont certainement beaucoup plus constants dans leurs effets. Rappelons à ce propos que c'est à la suite d'incidents liés à un produit impur que GRAHAM avait abandonné le sel sodique iodé pour le sel sodique bromé de la phénolphtaléine mais que la supériorité radiologique du premier le lui fit reprendre.

Chez l'animal l'étude des phénomènes secondaires à l'injection du tétraïode montre qu'il y a immédiatement après, accélération du pouls, légère augmentation de la tension artérielle puis chute brusque de celle-ci au bout de quelques quarts d'heure (GRAHAM, PAVEL, RADICE). Cette hypotension peut atteindre $\frac{1}{3}$ du taux primitif, sa durée est d'environ une dizaine de minutes pour les doses voisines de 0 gr. 15 par kg. En même temps se produisent des phénomènes digestifs : vomissements et surtout coliques violentes d'une durée de plusieurs heures. Telles sont les manifestations réactionnelles habituelles succédant à l'injection. Elles ont pu se voir également chez l'homme, en dehors des chocs brutaux qui peuvent se manifester soit à la suite d'une erreur de technique soit par suite d'une sensibilité particulière. Ce sont ces réactions qui ont été observées lors des réalisations d'hépatographies chez l'animal.

REALISATION DE L'HEPATOGRAPHIE AU TETRAIODE.

Les doses. Les doses employées ont été variables suivant les auteurs, EINHORN et STEWARD ont employé seulement 0,03 à 0,05 par kg., chiffres qui semblent peu élevés,

il est vrai que leurs clichés montrent une ombre hépatique bien faible.

C'est avec des doses plus élevées que PAVEL, MILCOU et TANASESCO ont réalisé leurs hépatographies expérimentales chez le chien en se servant de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 par kg. suivant l'âge, injectés par voie veineuse. Ces auteurs ont constaté d'ailleurs d'une part que l'hépatographie nécessite chez les animaux jeunes une dose plus forte et d'autre part qu'ils la supportent mieux que les animaux plus âgés, ces deux faits étant probablement en rapport avec la plus grande dimension du foie proportionnellement au poids du corps.

Le début de l'opacification se fait dès la première heure ce qui concorde bien avec la disparition du tétraïode du sang, cette opacification dure de 5 à 6 heures. Le maximum d'opacification est obtenu vers la 2^e heure. A ce moment la totalité du tétraïode a disparu de la circulation pris par le foie. L'évacuation biliaire a déjà débuté mais, comme nous l'avons vu, sa concentration et son abondance ne déterminent pas, au bout de ce laps de temps, une élimination suffisante pour contrebalancer l'effet de fixation.

PAVEL et ses collaborateurs ayant administré à leurs animaux, pour combattre les effets fâcheux du tétraïode, de l'atropine (qui ne donna guère de résultats), de l'éphédrine pour lutter contre l'hypotension et de la morphine furent amenés à étudier l'action de cette dernière. Son action sur la sécrétion biliaire du chien fut bien démontrée, l'inhibition débute 10 à 15 minutes après l'injection et atteint son maximum au bout de 2 ou 3 heures, moment où la sécrétion est nulle ou presque. En outre, la morphine a une action sur le pouvoir chromagogue du foie.

1° Certains auteurs n'ont pas trouvé de modification du taux de rétention après injection de morphine, d'autres ont au contraire noté une rétention du rose Bengale après l'injection (M. PANISSET, PAVEL, MILCOU et RADVAN). Pour le rose Bengale la rétention augmente au bout de 30 minutes après l'injection, elle est au maximum quand on fait

l'épreuve au bout d'une heure. Mais si l'injection du colorant et de la morphine est faite simultanément, on voit qu'au moment de l'action maxima de l'alcaloïde, le colorant est déjà entièrement fixé chez le sujet normal; par contre la sécrétion biliaire commence à se tarir. On pourrait donc penser que le meilleur procédé pour obtenir un bon résultat serait d'injecter morphine et colorant à peu près simultanément de façon à ce que, l'action de la morphine ne se faisant pas sentir aussitôt, le colorant ait le temps de se fixer pour une grande part dans le parenchyme hépatique, avant que sa fixation et son élimination commencent à être entravée.

L'expérience a prouvé que les meilleurs résultats étaient obtenus en injectant 1 centigr. à 1 centigr. 5 de morphine par kg. dose forte. Il a semblé que l'effet optimum était obtenu en injectant la morphine au moins 1/4 d'h. avant le tétraiode.

De plus les injections de morphine aux doses précédentes amènent une somnolence, une respiration lente qui ne peuvent que faciliter la prise des clichés.

Les résultats obtenus en prenant des films en position réalisant une projection antéro-postérieure et en comparant les clichés avant et après l'injection sont assez bons si l'on choisit le moment où l'opacification est la meilleure : au bout de deux heures environ. On voit nettement après l'injection, l'effacement de l'opacité costale dans l'opacité hépatique. Les limites supérieures et externes du foie sont nettement visibles par contre le bord inférieur est très difficile à distinguer aussi bien après qu'avant la préparation. Ces constatations faites par les auteurs sur d'autres clichés sont rapportées par eux au fait que le foie du chien n'a pas un bord inférieur simple car il est polylobé et les différents bords inférieurs ne forment pas une ligne continue. Nous pensons que la faible épaisseur du foie dans sa portion inférieure suffit, avec un milieu de contraste aussi faible, à expliquer cette insuffisance, que nous avons également constatée sur deux hépatographies obtenues facilement aux doses indiquées par PAVEL (fig. 4).

La rate reste invisible malgré la présence de tétraiode prouvée par HOESCH et l'existence de lésions histologiques par suite de la fixation passagère et faible du tétraiode. Il s'agit donc d'hépatographies et non d'hépatosplénographies.

DEUXIEME PARTIE

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE

A L'AIDE DES SUBSTANCES PARTICULAIRES¹.

LES COLLOIDES OPACIFIANTS. LE THORIUM

CHAPITRE PREMIER

LE COMPORTEMENT DES SUBSTANCES PARTICULAIRES OPAQUES INJECTEES PAR VOIE INTRA-VEINEUSE

Nous passerons d'abord en revue les notions qui ont été acquises sur la façon dont les substances, plus ou moins finement divisées, introduites dans l'organisme par voie veineuse s'y répartissent et sur le rôle du système réticulo-endothélial hépatique et splénique à leur égard.

KUPFFER lui-même avait démontré la fixation hépatique des particules inertes, en employant l'encre de Chine, substance qui se révéla d'ailleurs particulièrement apte à l'étude physiologique du S. R. E. puisqu'elle a continué à être sans cesse employée jusqu'à ces dernières années. (DUSTIN, N. FIESSINGER, R. MIDY).

Les colorants en suspension colloïdale ont été largement usités et le rouge Congo a connu depuis quelques temps une faveur croissante, mais ce sont ici pour l'hépatosplénographie, les substances opaques à l'état particulaire, c'est-à-dire les métaux ou leurs sels qui nous intéressent.

(1) Nous désignons ainsi les substances à l'état particulaire : émulsions, suspensions, solutions colloïdales.

Etudions les facteurs qui permettent de classer de telles suspensions pour ce qui est de leur diffusion et de leur orientation vers tel ou tel organe ou plus exactement vers telle ou telle partie du S.R.E. Comme pour les cristalloïdes, nous envisagerons successivement :

- I. Leur diffusion après passage dans la circulation;
- II. Leur destinée hépatique et splénique.
- III. Enfin la façon dont peut se produire leur élimination.

I. DIFFUSION ET RÉPARTITION.

La classification de ces substances doit en effet faire intervenir : la taille des particules, relativement grosses, de 75 à 15 μ particules plus fines entre 5 et 15 μ enfin particules très fines de 1 μ et au-dessous.

La nature de la particule est également d'une importance variable suivant le groupe du métal envisagé.

La charge est également très importante, il s'agit de suspensions à caractère électro-négatif. Il faut d'ailleurs savoir que l'électro-polarité n'est pas une propriété fixe d'un système particulière mais peut varier avec les différents états de ce système : degré de dispersion, concentration.

En effet le degré de dispersion du milieu amène, quand il est élevé, un haut pouvoir de diffusion des particules, la concentration joue également.

La stabilité de l'ensemble du système n'a pas moins de valeur pour la répartition, car les flocculats changent la taille des micelles et pour l'utilisation en clinique, elle peut d'ailleurs être modifiée dans certaines limites, soit par modification de la préparation, soit par adjonction d'une substance stabilisante qui peut jouer le rôle de colloïde de « protection ». L'étude de ces différentes caractéristiques permet donc d'envisager, en partie à l'avance, leur action sur la répartition dans l'organisme.

Le solvant a également une grosse importance qu'il s'agisse d'eau (hydrosols) de lipides d'huile, de différents éthers d'acides gras par exemple.

Fournissons pour commencer quelques exemples illus-

trant les notions acquises en ce qui concerne l'importance des facteurs vus précédemment sur la polarisation.

Ainsi DRINKER et SHAW (cités par ROGER) injectant par voie intra-veineuse chez le chat du bioxyde de manganèse n'ayant pas plus de 1 micron de diamètre ont constaté qu'au bout d'une heure et demie ils ont retrouvé sur 1 à 2 mm. injectés 47 % dans le poumon, 48 % dans le foie et 4 % dans la rate. En répétant cette expérience sur d'autres espèces animales, les mêmes auteurs, avec LUND, trouvent qu'au bout d'une heure 80 à 95 % du manganèse sont fixés dans le foie (chiens, lapins, cobayes, rats, poules).

BOERNER-PATZELT, GÖDEL et STANDENATH ont montré, avec l'oxyde de zinc sucré, l'importance de la variation de la fixation suivant le degré de dispersion et en employant toujours la même voie et le même lieu d'injection. Les solutions à petits grains ont tendance à une grande diffusion, celles à gros grains sont plus généralement fixées dans un territoire proche du lieu d'injection.

Le groupe du métal importe moins, c'est ainsi que DUGHAMEL (cité par ROGER), injectant des suspensions d'argent, de sélénium, de mercure, de cuivre et de fer trouve par les méthodes chimiques après 15 minutes, la plus grande part du métal dans le foie alors que les reins ou la rate n'en contiennent que des traces. D'autre part, il peut y avoir fixation primitive dans un territoire et reprise ultérieure par un autre organe; c'est ainsi que les particules d'abord prises par le poumon peuvent secondairement émigrer vers le foie ou des particules intra-hépatiques être éliminées par le rein. La rate elle-même, après avoir joué un rôle de fixation couplé avec le foie, peut céder une part de son butin à son voisin. Donnons-en un exemple. Les injections de bioxyde de manganèse en particules ne dépassant pas 1 micron que réalisent DRINK et SHAW, après s'être fixées dans le poumon étaient 12 h. plus tard transférées vers le foie. Ces faits expliquent la possibilité des *transferts secondaires* pouvant faire varier l'opacité des organes

qui ont capté primitivement les particules et acquis une opacité de taux donné.

Comme caractères généraux, nous retiendrons d'ores et déjà :

1° le fait qu'il est plus facile de les caractériser au cours de leur localisation;

2° que leur élimination biliaire est souvent très imparfaite ou nulle;

3° que leur fixation splénique est généralement bien plus importante que pour les cristalloïdes.

La diffusion est variable comme nous l'avons vu, mais la disparition du sang des colloïdes métalliques se fait entre 15 minutes et 1 heure.

Empruntant à VAUTHEY le plan de son travail sur le rôle du S.R.E. hépatique dans la fixation des médicaments nous étudierons :

- 1) le processus mécanique et biologique de la fixation.
- 2) les processus physico-chimiques.

1. Les processus mécaniques et biologiques.

Les métaux colloïdaux peuvent se fixer, lorsqu'ils sont injectés, sur les leucocytes qui les transportent au foie ou dans la rate; on a pu voir, après l'injection, que les leucocytes diminuaient dans le sang circulant et au contraire s'accumulaient dans le foie, formant même des amas dans les vaisseaux interlobulaires et les rameaux de la veine porte. Là, les cellules réticulo-endothéliales s'emparent des granulations métalliques et les leucocytes sont alors repris par la circulation sanguine.

Cette fixation dans les cellules réticulo-endothéliales peut être précisée par des études histologiques et l'on peut distinguer pour ce processus quatre phases comme l'ont vu BRUNELLI, MENEGHETTI, pour les métaux colloïdaux suivants : l'or, le mercure, le fer, le bismuth, le plomb. Dans la première phase les particules sont diffusées d'une manière uniforme dans les capillaires, colorant uniformément ces vaisseaux; dans la deuxième phase

la coloration s'interrompt sur certains segments des capillaires marquant l'agglomération des granules; dans la troisième phase les micelles sont trouvées dans les coupes accolées à l'endothélium et dans la quatrième phase débute leur migration intra-cellulaire. Ceci n'est évidemment qu'une schématisation mais c'est surtout au niveau des capillaires du foie et des cellules hépatiques que ces processus ont pu être mis en évidence.

2° *Processus physiques et physico-chimiques.*

a) *La fixation à l'état colloïdal primitif.* Les métaux colloïdaux introduits sont fixés dans les cellules réticulo-endothéliales du foie, ce qui facilite leur caractérisation. Ces solutions colloïdales flocculent au moment de leur pénétration dans la cellule endothéliale et leurs grains sont comparables alors à de véritables *corps étrangers* déposés dans son protoplasme (SCHULMANN). Ces phénomènes ont lieu uniquement par suite des modifications physiques et il n'est pas besoin d'invoquer pour les expliquer, des combinaisons chimiques entre les métaux et les protides (RONCATO).

b) *L'état colloïdal secondaire.* Peut se produire pour un certain nombre de sels métalliques qui, introduits en solution peuvent être fixés par les cellules du foie à l'état colloïdal; ceci aurait pu être constaté pour les sels d'argent (MENEGHETTI, SABATANI) pour le fer (SABATANI, SACCHETTO), pour le plomb (SCREMIN).

c) *La formation de complexes chimiques organiques* semble être également une des bases en jeu dans diverses conditions jouant certainement pour les sels métalliques et peut-être même pour les métaux colloïdaux, mais semblant rares pour ces derniers et n'influençant vraisemblablement pas la pénétration cellulaire.

Ces combinaisons chimiques qui se font avec les albumines du sang, du sérum et des cellules qui les hébergent, peuvent aussi débiter au niveau des leucocytes ou des hé-

maties qui les transportent. Ainsi avec les méthodes de perfusion du foie réalisées avec des métaux colloïdaux; or, argent, fer (Von JANCZO, BRUNELLI), il a été constaté le fait suivant : lorsque la perfusion est faite avec seulement une solution de Ringer, à laquelle on adjoint le métal étudié les grains métalliques séjournent dans la lumière des capillaires mais on ne constate pas leur entrée dans les cellules étoilées du foie. Si l'on réalise la perfusion avec du sérum sanguin il y a apparition rapide des grains métalliques dans la cellule de Kupffer.

La pénétration des particules étrangères dans les cellules du foie ou de la rate peut s'expliquer par la théorie de la perméabilité cellulaire. La pénétration du sol métallique dans la cellule étant envisagée par beaucoup d'auteurs comme un simple phénomène de surface d'absorption : les colloïdes cellulaires chargés positivement, *adsorbant* les corps chargés négativement (BEETHE). Les lois physico-chimiques ne suffisent pas cependant pour expliquer cette fonction pexique si l'on ne fait intervenir une activité propre du métabolisme cellulaire (SIEGMUND cité par DU BOIS). Les substances devaient, si ces processus étaient seuls en cause, être plus rapidement fixées sur la grande surface développée par le S. R. E.

II. MISE EN ÉVIDENCE DES LOCALISATIONS HÉPATIQUES ET SPLÉNIQUES.

Les particules en suspension qui, par suite de leurs diverses propriétés sont, comme nous venons de le voir, fixées dans le foie et la rate sont en général assez faciles à étudier et à localiser dans les cellules de l'organe.

La caractérisation des métaux peut être faire assez facilement dans le tissu hépatique. On peut employer des *méthodes chimiques*, DUHAMEL l'a fait, CHAILLEY-BERT l'a également réalisé, surtout pour étudier la rapidité de fixation dans le foie. Les caractérisations histologiques ont

été relativement simples, c'est ainsi qu'on a pu déceler facilement les métaux au niveau du foie et de la rate. L'or recherché par KORTWEG, WATTERMAN et PRINE; FOURCADE avec le collargol, PÉTROF avec l'électrocuprol préparé spécialement pour ces études par LETTERER.

C'est encore ainsi qu'il est possible, par les méthodes histo-chimiques, de repérer les molécules de fer introduites par voie veineuse et fixées dans le parenchyme près du pôle négatif après diélectrolyse, les électrodes étant placées à même la glande (BOURGUIGNON et MONNIER).

L'historadiographie a donné également de très bons résultats, car appliquée entre les mains de LAMARQUE elle a permis de localiser très facilement des particules métalliques retenues dans différents organes; rappelons ses principes dont la réalisation pratique et la mise au point est très délicate. Les coupes histologiques fixées, mais non colorées, sont collées directement sur la plaque photographique. On utilise des rayons très peu pénétrants, répondant à des longueurs d'onde d'environ 2, 5 Angström, ce qui exige la fabrication de tubes adaptés spécialement. L'émulsion photographique doit être extrêmement fine et dans ces conditions il est possible d'étudier le négatif au microscope.

Les résultats des différentes méthodes montrent que la localisation des particules injectées se fait presque exclusivement dans les cellules étoilées.

En résumé, c'est la cellule de KUPFFER qui joue encore son rôle d'arrêt au niveau du foie. Au niveau de la rate, les particules se localisent également dans le tissu réticulo-endothélial, mais interviennent aussi des processus de filtration, la circulation y étant plus complexe. Nous avons vu que cette fixation n'est pas simple, la propriété pexique du S. R. E. ne peut pas être considérée uniquement comme une propriété passive, mais constitue une fonction active, variable suivant l'activité cellulaire au moment considéré.

Contrairement à ce qui se passe pour les cristalloïdes,

le réseau étoilé intervient d'une façon active pour la mise en réserve des colloïdes électro-négatifs. Par contre, l'état de la cellule hépatique semble intervenir beaucoup moins.

C'est sur ces propriétés qu'est basée l'hépatosplénographie avec les métaux colloïdaux. Sa réalisation avec les suspensions métalliques étudiées dans diverses expérimentations sur le S. R. E. était difficilement utilisable pour des fins pratiques. Le thorium par sa grande opacité et la préparation de suspensions très divisées de ce métal a permis de l'obtenir.

III. LA PHASE D'ÉLIMINATION.

C'est une phase très importante et d'ailleurs beaucoup plus inconstante que pour les cristalloïdes; il est donc bien nécessaire d'en préciser les modalités.

Les substances à l'état particulaire sont, malgré leurs dimensions plus grandes que celles des molécules cristalloïdes, capables d'élimination. L'encre de Chine, injectée dans la circulation, est retrouvée en partie dans la bile. Des métaux colloïdaux injectés retrouvés d'abord dans la glande hépatique peuvent être mis en évidence secondairement dans le rein (or). Par contre, un certain nombre de métaux peuvent rester accumulés très longtemps et nous verrons que ceci est le cas du thorium. Cette fixation n'implique d'ailleurs pas un blocage du S. R. E., car celui-ci reprend très vite son activité fonctionnelle. Six heures après l'injection du cuivre colloïdal, LETTERER a constaté que la fonction pexique reprenait son cours et des incitations répétées du S. R. E. n'arrivent pas à altérer cette fonction bien longtemps.

CHAPITRE II

REALISATION DE L'HEPATO-SPLENOGRAPHIE A L'AIDE DU THORIUM

L'idée de l'emploi du thorium en radiologie n'est pas nouvelle; en raison de son poids atomique élevé, il était rationnel de songer à l'utiliser avec profit comme moyen de contraste. Parmi les essais tentés, citons ceux de PAPIN qui, dès 1900, avait pour la pyélographie essayé le nitrate de thorium en solution neutre avec adjonction de nitrate de soude, mais ces essais ne donnèrent pas de résultats satisfaisants et l'emploi du thorium sous cette forme s'avéra toxique. BLUHBAUM, FRICK et KALBRENNER étudiant les suspensions colloïdales des différents métaux pour l'examen radiologique des muqueuses se servirent d'une solution colloïdale de thorium préparée sous le nom de tordiol (solution colloïdale à 20 % de dioxyde de thorium).

Le japonais OKA étudiant la toxicité de ce produit sur l'animal (1929) constata que le métal injecté dans le sang se déposait dans la rate et la rendait opaque et il publia dans une des revues allemandes de radiologie un article sur l'opacification de la rate ou « liénographie ».

La même année, presque simultanément, P. RADT ayant poursuivi, indépendamment d'OKA, des essais avec le même tordiol employé par FRICK pour ses études de muqueuse digestive dans le même hôpital (Hôpital de Moabit à Berlin) l'Institut Siemens publia le résultat de ses travaux

en annonçant dans *Klinische Wochenschrift* l'apparition d'une nouvelle méthode d'opacification radiologique de la rate et du foie.

Il s'agissait aussi, comme pour OKA, uniquement d'expérimentation sur l'animal, la suspension colloïdale injectée donnant des accidents en particulier d'ordre embolique.

A la demande de RADT fut alors préparée par la maison Heyden une solution colloïdale de dioxyde de thorium dont un meilleur degré de dispersion réduisit les inconvénients précédents. Ce fut le produit 10019 a (1930) lui-même perfectionné et devenu le 10073 a qui reçut le nom de *thorotrast*, sous lequel il fut répandu pour de nombreuses applications nécessitant une opacification. Diverses autres suspensions de thorium furent également essayées.

A partir de ce moment, la méthode fut étudiée sur une grande échelle. En Allemagne, ce sont BAUMANN et SCHILLING, LENDERS et LEITNER, BEUTEL, HELD, RANDERATH, en Suisse, KADRNKA et ses collaborateurs dans le Service de Radiologie du Pr. GILBERT qui firent de nombreux essais expérimentaux et appliquèrent rapidement la méthode à l'homme.

En Amérique, en dehors de quelques réalisations isolées, il faut mentionner de très belles études expérimentales (ROBINS et GOLDBERG, POHLE et RITCHIE, SHUTE et DAVIS), des études cliniques portant sur un grand nombre de cas (YATER et OTELL) qui appliquent cette méthode à de nombreux cas atteignant 200 en 1937, et d'autres, dont la statistique atteint, pour chacun, une centaine de cas.

En Italie, les travaux concernant la question furent également nombreux, en 1933 apparurent les beaux travaux de VAJANO et de PARINO, extrêmement bien documentés et depuis de nombreux articles intéressants.

En France, les quelques réserves qui avaient été formulées rendirent prudent et on se borna surtout à des recherches expérimentales en trouvant dans ce nouveau

milieu un produit intéressant pour l'étude du S. R. E. et de certaines de ses propriétés.

C'est ainsi que HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT, puis SEBBAH, montrèrent que l'on pouvait réaliser, avec le thorotrast, des hépatites chez l'animal. ROUSSY, OBERLING et GUÉRIN, firent voir qu'il avait une action cancérigène chez le cobaye; notions qui ne contribuèrent naturellement pas à faire étendre les applications de l'hépatosplénographie.

Caractères physico-chimiques du thorotrast.

C'est un sel de thorium : le dioxyde de thorium (ThO_2), il est à peu près insoluble et non attaqué par les acides forts et les bases fortes.

Il contient 25 % de son poids de bioxyde de thorium représentant 22 % de thorium métallique, en suspension colloïdale. La taille moyenne des grains de thorium se trouve être seulement de 16 millimicrons. La suspension est stabilisée par un colloïde de protection pour éviter les effets du vieillissement et les risques de floculations :

La charge électrique des particules est négative et le pH du thorotrast est de 7,8; sa tension superficielle est de 51,4 Dyn/cm. à la température de 15° centigrades.

La suspension est faite dans une solution glucosée, elle a une couleur brun-rouge, n'a pas d'odeur, est opalescente. Une solution homogène peut être produite lorsqu'on dilue le thorotrast, soit dans l'eau distillée, soit dans les solutions salines, soit dans les solutions glucosées isotoniques jusqu'au rapport de 1 à 10 environ pour ces dernières.

Le poids atomique du thorium rend précieux son emploi spécifiant le tableau comparatif suivant :

Poids atomique du thorium	232,15
— du bismuth	208
— du baryum	137,37
— du plomb	207,2
— de l'iode	126,92

Ces qualités procurent beaucoup de souplesse dans son emploi, étant donné la possibilité de diluer le milieu soit pour obtenir une opacité jugée suffisante, soit pour l'injecter d'une façon lente et moins concentrée.

CHAPITRE III

ETUDE EXPERIMENTALE DE L'HEPATO-SPLENOGRAPHIE AU THOROTRAST

Les auteurs se sont servi comme animal, en général du lapin, plus rarement du cobaye ou du chien.

Technique.

Il s'agit presque toujours, sauf quand nous le spécifions, d'injections intra-veineuses, les autres voies employées ont été : la voie intra-artérielle, exceptionnellement la voie orale, quelquefois la voie sous-cutanée.

La solution employée était injectée soit pure, soit assez souvent diluée dans du sérum glucosé ou dans du sérum salé.

L'injection a été faite soit en une dose unique, soit à intervalles fractionnés, les doses étaient répétées dans la journée ou les jours suivants ou encore à intervalle de plusieurs jours.

Tolérance et toxicité.

Dose toxique mortelle :

Celle-ci est variable pour une dose massive unique, la toxicité dépendant principalement de degré de dispersion du colloïde injecté. Et c'est ainsi que 12 cc. d'une solution dans du sérum glucosé de thorotrast (concentration de 83 % représentant 12 cc. de thorotrast pur ou 40 cc. d'une solution à 40 % représentant 16 cc. de thorotrast tue un lapin de 1500 à 2000 gr. en quelques heures par choc (KADRŇKA).

POHLE et RITCHIE injectent à un lot de 15 animaux,

10 cc. de thorotrast pur par kg. : 10 des animaux sont morts au bout de la 10^e heure après l'injection, 4 véécurent 2 jours et 1 seul 37 jours.

HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT obtiennent la mort en quelques heures chez 4 lapins ayant reçu en une fois, entre 9 et 22 cc. de thorotrast pur par animal, ces injections ayant été faites par voie artérielle.

LEITNER, les auteurs yougo-slaves trouvent que la dose mortelle par injection unique est de 6 à 8 cc. par kg., il y a cependant des exceptions, un lapin ayant reçu 30 cc. (15 cc. par kg.), en deux doses 12 et 18 cc., survécut 6 mois.

Conclusions. Les doses léthales sont donc relativement élevées, mais en moyenne 5 à 8 cc. par kg. amènent la mort de l'animal en quelques heures. Notons qu'avec le tordiol la dose mortelle était de 0,30 seulement de dioxyde de thorium par kg. d'animal, inférieure de près de 10 fois aux doses de thorium contenu dans le thorotrast, injecté comme nous venons de le voir.

Doses tolérées.

Les petites doses sont au contraire bien tolérées; ce sont celles qui sont, comme nous le verrons, suffisantes pour rendre visibles foie et rate.

Les doses allant jusqu'à 3 cc. par kg. sont en effet très bien supportées, c'est ainsi que HUGUENIN et ses collaborateurs ont injecté en 1 fois 1 à 2 cc. 5 chez 5 lapins ou de façon échelonnée, par exemple 8 fois 4 cc. en 1 mois, 13 fois 2 cc. en 1 mois ½, 4 fois 5 cc. en 3 mois, doses apparemment bien supportées, mais qui leur ont donné à l'examen histologique des lésions hépatiques que nous étudierons. Plusieurs auteurs n'ont pas trouvé grand changement après des injections de 1 cc. par kg. sur des lapins observés pendant 6 mois pour certains (TRIPOLI et HAAM).

Cherchant à établir la tolérance aux très petites doses fractionnées mais répétées telles que 0,1 cc. par kg. et par fois, ROBINS et GOLDBERG firent d'intéressantes constata-

tions, à la fois sur la tolérance et sur l'évolution de l'opacification du foie, de la rate, puis d'autres organes. Chez un lapin qui avait reçu au total 21,5 cc. en 93 injections sans que jamais les doses n'aient dépassé par jour 0,5 cc. par kg., ils ont constaté que l'animal avait continué à bien se porter et avait même engraisé, lorsqu'il mourut accidentellement au bout de 11 mois.

Dose nécessaire pour rendre visibles le foie et la rate.

D'assez petites doses sont suffisantes, c'est ainsi que suivant les auteurs on trouve les chiffres de 0,5 (KADRNKA), de 0,5 à 0,8 cc. pour obtenir de bonnes images (HAHN et HERTZOG), ce sont à peu près les chiffres de POHLE et RITCHIE qui ont obtenu des clichés très lisibles avec des doses de 0,5 cc. par kg., pas cependant d'une façon constante; aussi recommandent-ils la dose de 1 cc. par kg. BAUMANN et SCHILLING estiment à 1 cc. la plus petite dose leur ayant permis une hépato-splénographie chez le lapin. Ces chiffres de 1 cc. par kg. semblent constituer une bonne moyenne et sont ceux employés par de nombreux auteurs, bien que ROBINS et GOLDBERG ne les estiment pas suffisants et n'obtiennent une bonne opacification que vers 1 cc. 5. Quoiqu'il en soit, après une des petites doses précédentes : **entre 1 à 2 cc. par kg.**, donc loin de la dose toxique, alors qu'il n'en était pas de même dans l'opacification avec le tétraïode, on obtient une *hépatosplénographie lisible*.

FAÇON DONT LE FOIE ET LA RATE S'OPACIFIENT.

Elle est un peu variable suivant les doses et le mode d'administration. Le processus de fixation étant très rapide, les examens histologiques ont en effet révélé la présence du thorium parfois déjà 5 minutes après l'injection; si on pratique des radiographies successives après l'injection, on constate en moyenne que le foie apparaît opacifié le premier entre 10 à 20 minutes après l'injection

(BAUMANN et SCHILLING). Le maximum d'intensité est atteint en quelques heures mais peut encore augmenter légèrement pendant les 24 premières heures environ (VAJANO).

La rate devient visible peu de minutes après le foie, 3 heures après l'injection elle est bien visible, son opacité maximum est atteinte environ au bout de 6 heures.

Lorsqu'on continue des injections de thorotrast avec, par exemple 2 à 3 cc. par jour, le foie et la rate augmentent d'intensité et de plus leur capacité pexique étant diminuée l'opacification d'autres viscères se produit. Les expériences ont montré que la répartition du thorotrast variait un peu suivant la dose, le mode d'administration, fractionné ou massif, l'activité fonctionnelle du S. R. E. et l'altération pathologique possible d'une portion de ce système. Nous envisagerons une partie de ces facteurs en étudiant l'opacification des différents organes autres que le foie et la rate. Dans l'ensemble la répartition peut se schématiser de la façon suivante : avec des doses fractionnées l'opacité du foie commence à 0,5 cc. par kg. Elle devient très dense puis la rate devient visible et à peu près en même temps la moëlle osseuse et l'appareil pulmonaire, le foie offre à ce moment une densité comparable à celle du tissu osseux (2 cc. par kg.), si l'on continue encore les injections foie et rate deviennent d'une densité métallique, la moëlle osseuse est nettement visible, les surrénales s'opacifient (4 cc. par kg.).

LES RÉSULTATS DE L'OPACIFICATION CHEZ L'ANIMAL.

Chez le lapin, le foie est rendu bien visible, on voit très nettement sa portion gauche que la colonne vertébrale est trop mince pour masquer. Les lobes du foie séparés chez le lapin ou chez le chien sont également nettement distincts.

Le bord inférieur de l'organe est visible au niveau des différents lobes. Nous avons vu qu'il n'en était pas de

même pour l'hépatographie tétraiodée, vraisemblablement uniquement parce que l'opacification totale restait trop faible au niveau des bords inférieurs des lobes, d'épaisseur minime.

L'opacité générale du foie est, aux doses moyennes, de 1 à 2 cc. par kg. comparable à celle du tissu osseux vertébral.

Cette opacité n'est pas absolument uniforme quand on la regarde de près, mais présente une structure granulaire, de petits îlots denses très rapprochés sont séparés par des zones plus claires. On distingue également des vaisseaux et les canaux hépatiques sous forme de fins sillons moins opaques, ramifiés, surtout visibles au niveau des bords. Tous ces détails de structure sont naturellement mieux mis en évidence sur les radiographies des pièces. Mais on les retrouve nettement sur l'animal vivant.

La rate est mieux opacifiée que le foie, tout au moins pour de petites doses. Elle se présente sous forme d'une languette plus ou moins allongée, étendue à peu près transversalement au niveau de l'hypocondre gauche, son extrémité gauche se projetant souvent au contact de la paroi. L'opacité apparaît comme pour le foie granuleuse, mais plus finement que pour le foie; on n'y voit pas d'images de vaisseaux, sauf au voisinage de l'entrée des gros troncs artériels. Il est fréquent de noter une opacité plus accusée de l'une des extrémités.

Mais ce que la splénographie a bien mis en valeur ce sont les variations incessantes de la forme, de la taille et de la position de la rate.

Certes des méthodes indirectes telles celles qui consistaient, par exemple, à marquer les limites du parenchyme splénique par des points de repère opaques et à suivre leur déplacement sur des clichés successifs avaient déjà mis en évidence des variations (BARCROFT). Mais la splénographie a rendu plus facile l'étude physiologique de l'organe dont il était nécessaire de bien préciser les variations spontanées pour pouvoir apprécier l'influence de

facteurs expérimentaux : mouvement, adrénaline, saignée, etc... (NAEGELI et SCANZONI, BENHAMOU).

Des clichés successifs montrent, en effet, que la rate peut être chez le même animal, suivant les moments : très allongée ou très courte, placée dans l'abdomen transversalement ou longitudinalement, rectiligne ou inversement courbée, à contours réguliers ou au contraire marqués d'indentations plus ou moins développées.

Ces variations sont observées spontanément en dehors de toute influence décelable, l'animal restant même absolument immobile, elles peuvent être considérées comme physiologiques. Les incisures temporaires des bords sont interprétées par ROBINS et GOLDBERG comme traduisant la contraction lente, péristaltique, du muscle lisse qui se trouve dans la rate du lapin.

Ces faits doivent naturellement rendre prudent sur l'interprétation à donner au volume apparent de la rate.

CHAPITRE IV.

REPARTITION DU THORIUM DANS D'AUTRES ORGANES. LES ORGANOGRAPHIES PAR VOIE VEINEUSE

Nous avons vu que, injecté à certaines doses, le thorotrast pouvait être fixé par d'autres parties du système réticulo-endothélial que le foie et la rate réalisant en surcroît de l'hépatosplénographie ce qu'on a pu appeler les « organographies par voie veineuse » (KADRŇKA).

Nous étudierons les plus importantes de ces localisations.

Moëlle osseuse (l'ostéo-myélographie).

Dose.

Elle est réalisée à partir de 5 cc. par kg. pour obtenir nettement le fémur du lapin (KADRŇKA, VAJANO). Pour les os moins épais une dose plus élevée est nécessaire.

Aspect.

La moëlle apparaît comme une colonne dense, finement granuleuse, presque aussi opaque que la corticale de l'os dont elle reste séparée par une ligne plus fine. En variant les doses, on peut obtenir des aspects allant de la simple apparence nuageuse à celle d'une densité métallique. Tous les os sont atteints, mais surtout les os longs des membres et les côtes.

Etude histologique.

Le thorium semble se déposer dans les phagocytes placés dans le tissu réticulaire de la moëlle et également dans l'endothélium des sinus veineux (ROBINS et GOLDBERG). Ce dépôt s'accompagne deux semaines environ après l'injection, d'une hyperplasie des éléments sanguiformateurs rouges et blancs, mais parfois aussi d'après ces mêmes auteurs, on pourrait noter au bout de 2 mois une certaine atrophie médullaire.

Les cellules endothéliales chargées de granules deviennent plus volumineuses et arrondies, elles tendent à se grouper en amas sphériques. Leur noyau reste bien marqué jusqu'à des doses de 50 cc. par kg. Il n'y a pas de changement net du tissu médullaire aux doses usuelles de l'ostéomyélographie et les mégacariocytes, qui ne prennent pas le throrotrast, ne présentent aucun changement significatif (KADRKA et JUNET, ROBINS et GOLDBERG).

Appareil pulmonaire (pulmographie).

Dose.

On peut observer une augmentation de la densité pulmonaire à partir de quelques cc. et avec 15 cc. par kg., on obtient une opacification des champs pulmonaires qui se présentent comme un *réseau de granulations régulières*, petites mais un peu plus grosses cependant que celles de la moëlle, plus opaques que l'ombre cardiaque. Avec 100 cc. par kg., l'opacité atteint celle de la moëlle des os moyennement opacifiée.

L'image se modifie au cours de l'évolution et au bout de quelques mois des nodules plus gros peuvent être observés.

Histologiquement.

A la dose de 7 à 8 cc. par kg quelques rares cellules

alvéolaires contiennent des granulations, il n'y a pas de lésions histologiques. A partir de 10 cc., de nombreuses cellules remplies de thorium apparaissent dans les alvéoles ou dans la trame inter-alvéolaire mais sont déjà accompagnées d'un œdème qui augmente avec des doses plus élevées. Après 3 à 4 mois le thorium tend à se grouper dans les nodules lymphatiques péri-bronchiques. Aussi KADRKA et JUNET ont-ils pu schématiser cette évolution en deux étapes : pulmo-radiographie alvéolaire et pulmo-lymphographie.

Reins (néphrographie).

Doses.

12 cc. par kg environ suffisent à l'opacification du rein et 10 cc. pour celle des pièces. On voit nettement l'image des deux reins, le gauche bien plus bas que le droit. L'intensité est naturellement moindre que dans les néphrographies obtenues au cours des artériographies rénales comme celles réalisées par PASTEUR VALLÉRY-RADOT, R. LEDOUX-LEBARD et J. HAMBURGER pour l'étude physiologique du rein.

Sur les pièces on constate des taches fines, à disposition radiée, la corticalité apparaissant plus opaque, car la fixation est surtout glomérulaire.

Histologiquement.

Les doses de 2 cc. par kg. montrent déjà des granulations dans les cellules réticulo-endothéliales des glomérules (KADRKA et JUNET, VAJANO, ROBINS et GOLDBERG).

A partir de 10 cc. par kg. les cellules sont chargées de granulations, mais la majeure partie des anses glomérulaires reste intacte. Quelques rares cellules chargées de granulations se voient entre les tubulis. Il n'a pas été constaté d'altération notable (POHLE, KADRKA et JUNET).

A noter que la pyélographie par voie veineuse réalisée

après l'hépatosplénographie n'a permis ni à FETZER ni à ROBINS et GOLDBERG de noter la moindre interférence entre les deux procédés.

Surrénales (surrénalographie).

La dose de 50 cc. les opacifie facilement, mais elles sont souvent vues également pour des doses bien moindres.

Chez le lapin elles se présentent comme situées au-dessus et en dedans de l'ombre des reins, la droite étant souvent masquée par l'ombre hépatique.

Histologiquement les granulations se trouvent dans les cellules du stroma de l'écorce surrénale. Les surrénales examinées ne présentaient pas de lésions particulières (POHLE).

Appareil génital.

Le thorotrast n'a été retrouvé ni au niveau des testicules (MENVILLE et ANÉ, ROBINS et GOLDBERG), ni dans l'ovaire (IRWIN).

Le placenta retient des quantités importantes de thorotrast, aussi est-il facile d'obtenir la *placentographie* (EHRHARDT). Elle a été tentée chez l'homme.

CHAPITRE V.

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE AU THOROTRAST CHEZ L'HOMME

A. Les doses.

Lors des premières réalisations chez l'homme en 1931, les doses suivantes furent indiquées (KADRŇKA) et la nécessité de plusieurs injections fractionnées, plutôt que d'une seule massive, fut également admise. La dose préconisée pour chaque injection était alors comprise entre 0 gr. 19 à 0 gr. 56 de thorotrast par kg.

La dose totale elle, atteignait : 0 gr. 86 à 1 gr. 38 par kg., ce dernier chiffre étant le maximum utilisé.

Les doses indiquées comme fournissant une ombre d'intensité moyenne, étaient de 0 gr. 80 à 1 gr. par kg. Au contraire une simple délimitation des bords n'exigeait qu'une dose bien moins élevée.

Il était indiqué d'agir avec prudence en tâtant la susceptibilité du malade et pour ce faire d'injecter une première dose faible : 0 gr. 10 à 0 gr. 15 par kg. seulement en montant suivant la tolérance jusqu'au chiffre de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 par injection et par kg. Ainsi 4 à 6 injections, en tout, étaient nécessaires et réparties sur 6 à 8 jours. Elles étaient, par exemple, réparties suivant le schéma ci-après : injection de 0 gr. 10, 0 gr. 20, 0 gr. 30, enfin 0 gr. 40 par kg. ou encore, si une réaction survenait malgré la faible injection initiale, une progression plus lente : 0 gr. 10, 0 gr. 15, 0 gr. 20, 0 gr. 25 et 0 gr. 30.

La technique fut ensuite légèrement modifiée par l'auteur qui, l'année suivante, ne dépassait plus 0 gr. 75 par

kg. comme total maximum de l'injection des doses fractionnées, quelques réactions ayant probablement été observées. Après l'injection initiale de 0 gr. 10 par kg., les nouvelles injections étaient faites à intervalles de 1 à 2 jours en augmentant chaque fois la quantité injectée de 0 gr. 10 à 0 gr. 15 sans jamais dépasser 0 gr. 30.

En cas d'intolérance, KADRKA conseillait de revenir à la dose précédente ou simplement de ne pas augmenter la dose car il lui avait semblé qu'une certaine accoutumance se manifestait. Chez les malades à ménager, on pouvait injecter 0,10 les 3 premières fois et 0,15 les 3 dernières.

A ce taux, le tableau des quantités nécessaires pour l'hépatosplénographie, que nous reproduisons, car il montre les doses totales employées, est le suivant :

Poids	Throrotrast.	Thorium (Métallique)
50 kg.	37,5 cc.	8 gr. 25
60 kg.	45 cc.	9 gr. 90
70 kg.	52,5 cc.	11 gr. 55

L'injection à 0,75 par kg. total maximum représente donc 0,165 gr. de métal par kg. de poids (La solution de dioxyde de thorium étant à 22 % de thorium métallique).

Remarquons qu'une semaine, au moins, est nécessaire pour l'hépatosplénographie.

Les américains sont restés fidèles à des doses supérieures atteignant le total de 50 cc. à 75 cc. (ROBINS et GOLDBERG, MARTIN, YATER et OTELL, REEVES, WARFIELD, etc.). Ces derniers ne tiennent pas compte du poids et ont réalisé leurs belles séries d'hépatosplénographies en injectant simplement 25 cc. par jour pendant 3 jours consécutifs chez des sujets moyens. Cette approximation leur a semblé irès suffisante et ils n'ont pas observé d'incidents sérieux.

Chez des sujets plus jeunes, chez l'enfant, ces doses sont naturellement réduites. D'autre part si on désire seulement obtenir une délimitation plus précise des contours du foie les doses précédentes sont ramenées à la moitié environ.

B. *Emploi de la solution, technique de l'injection.*

Emploi de la solution : Il a été conseillé de diluer la solution de thorotrast constituée par le dioxyde de thorium en suspension dans un milieu sucré et stabilisé, dans 9 fois son volume de sérum glucosé à 5 % (KADRŇKA) ou dans du sérum salé (KADRŇKA, ROBINS et GOLDBERG, etc.). D'autres ont prétendu que cette dilution ne changeait en rien les troubles secondaires qui pouvaient être observés, d'après leur expérience sur l'animal et chez l'homme (YATER et OTELL), la même réaction ayant été observée après injection de thorotrast dilué ou au contraire pur.

Technique de l'injection.

Il est nécessaire d'employer du matériel très propre ne contenant pas d'impuretés, de corps étrangers ou de précipitation calcique, autant que possible matériel stérilisé à la chaleur et non bouilli dans l'eau. La solution doit être tiédie. Mais surtout l'injection faite dans l'une des veines du pli du coude doit s'effectuer très lentement (5-10'), aussi, plutôt que de la faire à la seringue est-il indiqué de se servir d'un dispositif permettant l'injection lente : soit dispositif utilisant simplement la gravité, soit dispositif mécanique du type de ceux employés pour la transfusion ou la perfusion.

Préparation du malade : Le malade doit être de préférence à jeun au moment de l'injection, cependant des injections ont été faites pendant les repas ou après sans noter d'inconvénients particuliers.

Les examens radiologiques seront pratiqués : peu de temps après la dernière injection, mais cependant pas avant 4 h. dit KADRŇKA, 24 h. disent YATER et OTELL.

La préparation habituelle pour les examens du foie sera très utile pour éliminer, dans la mesure du possible les gaz intestinaux.

C. *Indications et contre-indications.*

Nous verrons en détail les indications de l'hépatosplé-

nographie à la partie clinique de ce travail. En ce qui concerne l'emploi du thorotrast pour la réaliser, KADRŇKA écrit : « *On doit cependant se servir de cette méthode avec circonspection et n'y avoir recours qu'en tout dernier lieu, lorsque toutes les autres méthodes de laboratoire auront échoué.* On lui réservera les cas à pronostic sévère ou ceux qui font envisager une opération.

Les injections mal supportées devront être interrompues.

La contre-indication est formelle en cas de température élevée ».

Comme on le voit ces indications, formulées par un des protagonistes de la méthode, sont singulièrement restrictives.

D. Réactions et accidents.

Les complications survenant à la suite de l'emploi de la méthode semblent assez rares mais beaucoup d'auteurs n'y insistent pas. On peut observer quelques accidents de choc comparables à ceux succédant à l'injection de métaux colloïdaux dans un but thérapeutique. On observe également des vomissements. Une ascension thermique secondaire à l'injection est fréquemment notée, elle pourrait être évitée par des injections très fractionnées. Notons encore la dyspnée, les poussées d'urticaire.

Bien que beaucoup de malades ainsi examinés aient été dans un état précaire avec atteinte hépatique sévère, nous n'avons relevé que peu d'accidents mortels imputables de toute évidence à la méthode. BUNGELER et KRAUTWIG cependant lui attribuent peut être une thrombose de la veine cave inférieure, et FERVERS une mort en 24 heures chez une femme de 72 ans déjà gravement atteinte. Il est d'ailleurs frappant de noter que, chez l'animal, les morts rapides observées avec des doses de 5 cc. seulement, correspon-daient toujours à des animaux porteurs de lésions hépa-

tiques : coccidiose, etc. (HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT). HELD et MEESE ont observé deux morts par complications infectieuses survenant après l'injection chez des cirrhotiques.

Nous étudierons plus loin la possibilité d'une action tardive du thorium sur le foie et sur les organes hématopoiétiques.

CHAPITRE V

LES MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES ET SANGUINES CONSECUTIVES A L'INJECTION DU THOROTRAST. LE PROBLEME DE L'ELIMINATION DU THORIUM. SA RADIO-ACTIVITE

1° *LES MODIFICATIONS CONSECUTIVES A L'INJECTION DU THOROTRAST.*

A. — Le foie.

Quelques dizaines de minutes après l'injection les coupes histologiques permettent de constater le dépôt de granulations de thorium dans les cellules étoilées du foie sous forme de grains fins et réfringents. En même temps, les cellules de Kupffer ont tendance à se gonfler, elles deviennent volumineuses et s'arrondissent. Le noyau reste bien visible, les cellules endothéliales peuvent ainsi atteindre une taille de près de la moitié de celle d'une cellule hépatique. Le dioxyde de thorium est coloré sur les coupes électivement par le bleu d'aniline.

La répartition est, à ce moment, à peu près uniforme au niveau de tous les sinusoides.

Pour les faibles doses, ces aspects s'accompagnent bientôt de lésions histologiques légères. C'est ainsi que POHLE et RITCHIE trouvent, chez le lapin, le deuxième jour après l'injection à 1 cc. par kg., des lésions consistant en une dégénérescence œdémateuse du parenchyme avec dilatation des espaces cellulaires et même des espaces portes. Ces aspects, lorsqu'ils sont légers, prédominent autour des

veines sus-hépatiques mais sont plus disséminés dans beaucoup de cas. Ces modifications parenchymateuses ont, en général, disparu après le 60^e jour, elles manquaient chez 2 seulement des 49 lapins injectés à 1 cc. par kg. La disparition des altérations de ce type s'accompagnait, au bout de 4 mois, d'une fibrose légère mais constante.

Pour ces mêmes doses HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT ont trouvé, en sacrifiant leurs animaux de 29 jours à 9 mois après l'injection, des lésions qu'ils décrivent ainsi :

« Dans tous les cas, nous avons trouvé une clarification généralisée de cellules hépatiques avec *margination de chondriome*. Une substance granuleuse, bleue sur les trichomes de Masson et qui semble être le thorostrast, est rassemblée en gros amas d'un diamètre supérieur à celui d'une cellule hépatique, nettement arrondis, qui siègent dans les sinusoides du foie et sont accompagnés de plusieurs noyaux. Il semblerait qu'il s'agisse là de cellules de Kupffer géantes, soit de plusieurs cellules de Kupffer agglomérées. Les amas de thorostrast sont localisés le plus souvent à la partie moyenne de lobules. Parfois on en trouve au centre des lobules. On en rencontre aussi en bordure des espaces portes et même à l'intérieur de ceux-ci.

Dès le premier mois, apparaissent, en bordure des espaces portes, outre quelques cellules claires, des cellules hépatiques saines, volumineuses, plus foncées que les autres qui signalent le début d'une réaction hyperplasique compensatrice paraportale ».

Ces altérations cellulaires s'accompagnaient d'une réaction inflammatoire mononucléée dans l'espace porte. Par contre, même après 9 mois, il n'existait pas véritablement de sclérose.

A ces doses le thorium a surtout semblé entretenir un état irritatif léger et diffus dans le parenchyme.

Avec des doses moyennes espacées, les mêmes auteurs retrouvent des lésions dans l'ensemble comparables aux précédentes : les nombreuses cellules hépatiques en dégénérescence homogènes atrophiques s'accompagnent en

outre cette fois d'une sclérose légère au niveau des espaces portes d'où un aspect de cirrhose insulaire au début.

Plus tardivement ces granulations de thorium tendent à se grouper et sont pour la plupart englobées dans des macrophages s'accumulant vers des espaces portes.

Ces constatations ont été faites également par LANARI, JORGE et AGUIRRE qui, par suite de la persistance des granulations de thorium, en résument les conséquences de la façon suivante : mobilisation histiocytaire, formation de granulomes et nécrose ischémique sont possibles ainsi que la production d'une cirrhose, et au niveau de la rate, d'une fibrose généralisée. Leurs microphotographies en montrent les aspects, obtenus avec des doses élevées de thoro-trast, par contre l'interprétation qu'en donnent ces auteurs en attribuant les lésions en partie à la radio-activité du produit semble hasardée; nous discuterons cette pathogénie dans un des paragraphes suivants.

Pour les doses massives de 9 à 22 cc. par kg. HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT ont trouvé des lésions d'autant plus importantes que les doses étaient plus fortes.

« Les cellules hépatiques sont foncées, atrophiques. Mais pour les doses plus faibles, cependant, l'atrophie est peu accentuée et les noyaux restent normaux. Pour la dose de 22 cc. l'atrophie est intense et les pycnoses nucléaires très nombreuses. Les sinusoides sont dilatés et congestionnés. ».

Il s'agit dans ces cas d'altérations diffuses réalisant une véritable sidération.

B. — La rate.

Tout au début les granulations de thorium se trouvent localisées dans les cellules réticulées, au niveau des sinus veineux et dans la pulpe rouge. Les sinus se trouvent vite libérés de leur dépôt et les granulations se trouvent seulement dans la pulpe (POHLE et RITCHIE).

Les modifications histologiques constatées par POHLE

furent une congestion précoce des sinus et une hyperplasie des corpuscules de Malpighi survenant dès le deuxième jour. Dans quelques cas existait un envahissement de leucocytes polynucléaires.

Cette phase s'arrangeait mais une fibrose légère nette de la pulpe survenait environ trois mois après.

Ces lésions ont été également trouvées par P. LAMBIN ainsi que HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE, ALBOT; MESSIMY ne les a pas notées chez deux lapins injectés par voie veineuse à plusieurs reprises.

Une atrophie des follicules a été observée et, après plusieurs années une ébauche d'organisation fibreuse de la rate (P. LAMBIN et Mlle J. GÉRARD), ou même la production de gros nodules avec réaction fibreuse importante (LANARI, JORGE et AGUIRRE).

Conclusions. Le thorotrast est susceptible de créer des lésions hépatiques sévères avec dégénérescence cellulaire accompagnées d'un processus de cirrhose et de réactions histiocytaires. L'intensité de ces modifications semble en rapport avec la dose injectée.

Avec les doses nécessaires pour l'hépatosplénographie, aux lésions initiales succède un processus irritatif entretenu par la persistance du thorium amenant une fibrose légère dans le foie comme dans la rate.

2° LES MODIFICATIONS SANGUINES APRES INJECTION DE THOROTRAST.

Des manifestations hémorragiques, plus ou moins nettes, ont été signalées chez des malades; généralement elles sont discrètes; COELHO et SALHADA les observèrent dans 3 cas sur 13 hépatographies sous forme d'épistaxis légères.

Les hémorragies graves sont plus rares, elles furent observées cependant chez un cirrhotique (BEUTEL), de même sur 14 malades PONS et VILLASABATER les observèrent spécialement dans des cas à tendance hémorragique chez

2 cirrhotiques dont 1 eut en particulier une hématomatémèse abondante quelques heures après une injection de 25 cc.

La modification des éléments figurés du sang a été étudiée par la plupart des auteurs employant la méthode, ils ne notent guère qu'une leucopénie transitoire suivie d'une phase plus longue de leucocytose modérée; il s'agit là d'une réaction qui ne diffère pas de celle observée à la suite des injections de métaux colloïdaux. De même, le chiffre de globules rouges, la vitesse de sédimentation n'ont pas été trouvées modifiées lorsque l'on s'éloigne du moment de l'injection (VARA LOPEZ, GOTTLIEB).

Le chiffre des plaquettes, également suivi par SHIH et YOUNG, a permis de noter quelques réactions dans le sens d'une thrombocytopénie chez certains de leurs lapins. D'autres n'ont pas trouvé de modifications des plaquettes (YATER et OTELL, ROBINS et GOLDBERG). Par contre LAMBIN et Mlle GÉRARD ont constaté des modifications assez caractéristiques du nombre des plaquettes avec des injections de 0,5 à 5 cc., il est vrai, par kg. Ils ont observé d'une façon constante, après une injection avec l'une des doses précédentes, une *thrombopénie* forte s'atténuant largement après une heure, mais ne disparaissant totalement que 2 jours après. Le temps de saignement s'est également montré allongé avec les doses de 2 et 5 cc. surtout. Lorsqu'au cours de la phase de thrombopénie, une réinjection a été faite cette phase a été prolongée ainsi que l'allongement du temps de saignement. Une phase de thrombocytose fait en général suite à la phase de thrombopénie. C'est ainsi que, par exemple, un lapin injecté à 5 cc. par kg. vit le nombre de ses globulins tomber après 2 h. de 740.000 à 102.000 et atteindre le 3^e jour 752.000. De ces constatations, les auteurs tirent comme conclusion la possibilité de voir des accidents thrombopéniques chez les malades dont le chiffre de plaquettes est déjà bas et peut-être la survenue d'accidents de thrombose au cours de la poussée de thrombocytose.

Il n'a pas été trouvé de modifications très appréciables

dans les constituants sanguins : albumines, globulines, fibrinogène, cholestérol, bilirubinémie, glycémie.

Les modifications suivantes de la formule sanguine ont été obtenues par LAMBIN avec des doses de 5 cc. par kg., il est vrai supérieures de près de 3 fois à la dose nécessaire pour l'hépatographie. Une *anémie* à 1 million à 1 million et demi a été observée, suivie d'une régénération rapide annoncée par une crise réticulocytaire. Aux doses de 1 cc. par kg. a été au contraire observé une *réaction érythroblastique* sans anémie. Aucune modification de la formule rouge n'a été observée aux doses de 0,5 cc. par kg.

Dans la formule blanche les injections amènent une courte phase de leucopénie suivie de leucocytose à polynucléaires plus durable, après laquelle survient une poussée de monocytose, et même, après les injections aux fortes doses le passage dans la circulation d'histocytes. Les mêmes constatations ont été faites par SALANITRO.

Mentionnons à propos des modifications sanguines les essais qui ont été faits, du traitement de la leucémie myéloïde par le thorotrast, d'ailleurs en général associé à la radiothérapie (IZAR et CASTRONOVO, BABAIERI GUARINI), certains auteurs estiment obtenir ainsi de meilleurs résultats thérapeutiques. Mais les examens histologiques qui ont été pratiqués ont montré que les granulations de thorotrast ne semblaient avoir eu aucune action sur les foyers de métaplasie myéloïde et aucun tropisme pour les cellules leucémiques.

3° LE PROBLEME DE L'ELIMINATION DU THORIUM.

Ce problème a préoccupé de nombreux auteurs dès que l'on s'est aperçu que le thorium fixé au niveau du foie et de la rate semblait retenu pour longtemps.

Les modifications radiologiques.

Il fut noté dès le début de l'emploi du thorotrast que

l'ombre hépato-splénique persistait sans grand changement. Dans quelques cas elle semble pâlir légèrement au bout de quelques semaines; ce qui est surtout à noter, c'est une modification de la répartition du thorium dans l'intérieur des organes par suite d'une lente agglomération des granules en certains points en changeant la structure radiologique. Dans le foie cette migration se fait vers les espaces portes où les granulations sont réunies sous forme d'amas. Dans la rate alors qu'au début la localisation se fait dans la pulpe rouge et que sur les radiographies restent seuls clairs les points correspondants aux follicules non opacifiés d'où un aspect granuleux fin, plus tard la pulpe devient claire et les granulations sont réunies au niveau des follicules, se présentant sous forme de gros points noirs.

On constate, en outre, l'opacification de quelques nodules lymphatiques et des ganglions au voisinage de ces organes.

Ainsi après plusieurs mois ou plusieurs années l'examen radiologique a permis de constater facilement qu'une hépatosplénographie avait été pratiquée antérieurement; l'intensité de l'ombre diminue dans l'ensemble de près de moitié. Chez le lapin, VAJANO a constaté au bout de trois ans que l'opacité restait pratiquement la même.

Comment se fait l'élimination du thoratrast ?

Aussitôt après l'injection on en trouve dans les urines et surtout dans les fèces, de même que par exemple les particules inertes de noir animal sont retrouvées en partie dans la bile. Mais en réalité cette excrétion est très faible. Les opinions varient suivant les auteurs qui pensent pouvoir affirmer, les uns que la réduction atteint 50 % en quelques mois, les autres qu'elle est nulle après 2 ans, ce qui va contre les constatations radiologiques. LEIPERT a dosé chimiquement le thorium résiduel et en a retrouvé la persistance. KADRŇKA, en 1936, envisage cette élimination de la façon suivante : « La fixation endothé-

liale du thorium représente la première phase de ce processus de filtration dans le stroma. Dans une deuxième phase (de durée relativement courte), on retrouve le thorium dans les cellules réticulaires de la rate. Dans le foie, les deux premières phases se confondent dans les cellules stellaires de Kupffer. Dans une troisième phase de plus longue durée (un à deux ans), la migration du thorium suit dans le stroma, ainsi que nous l'avons prouvé avec R. JUNET, le sens du courant lymphatique, pour s'accumuler ensuite dans les espaces portes du foie et dans les adventices des follicules spléniques. Quelques auteurs cependant, ne sachant pas que les dispositions topographiques varient avec le temps, ont conclu à un élargissement cirrhotique des espaces portes du foie et à une réduction des follicules spléniques. Avec l'achèvement du processus de filtration dans le stroma, le thorium passe au filtre lymphatique qui, dans une quatrième phase, le transporterait hors de l'organe. Déjà nous avons pu démontrer que les lymphatiques sont capables de transporter vers le foie de telles quantités de thorium. Nous croyons être près de la vérité en affirmant que, partant des nodules lymphatiques hépatiques, le thorium continue son acheminement vers la grande circulation, à travers les collecteurs centripètes, pour revenir en dernier lieu aux organes-filtres du sang. Ce cycle se répéterait indéfiniment et une partie du thorium, entre temps solubilisée, serait éliminée à chaque passage dans les organes filtres. L'apparition de cellules géantes à granulations de thorium d'une part, les modifications morphologiques de la fixation intracellulaires du thorium (thorium albuminate ?) d'autre part, nous font admettre, avec R. JUNET, cette solubilisation.

Nos recherches d'une voie d'élimination du thorium par les émonctoires et les excréctions, que nous avons faites avec E. MARTIN n'ont pas donné de résultat à ce jour, les méthodes chimiques actuelles ne décelant pas les faibles quantités de thorium. Nous avons démontré

avec J. ROSSIER qu'une partie du thorium quitte l'organisme par voie bronchique à la suite d'injection d'une dose expérimentale élevée. Ce n'est que dans un cas de néphrite chronique et pyo-néphrose, que nous croyons avoir identifié du thorium dans le bassinet d'un rein, deux mois après les injections. En admettant qu'il se fasse dans l'organisme une solubilisation continuelle de thorium, elle doit être si lente que les quantités éliminées ne peuvent être mises en évidence avec les méthodes de dosage actuelles. Quant à la partie du thorium qui n'est pas solubilisée, elle est mise en quelque sorte sur les « voies de garage ». Le thorium accomplirait donc un cycle hépato-spléno-circulatoire : endothélium, réticulum, lymphatiques, grande circulation, organes-filtres. Au fur et à mesure de sa solubilisation une partie serait excrétée par le parenchyme et l'autre reprendrait le chemin du stroma : endothélium, réticulum et ainsi de suite. Les expériences devant durer plusieurs années on ne peut déterminer encore le moment auquel le thorium est éliminé ».

Ainsi nous voyons qu'il est possible à une partie du thorium de gagner les voies lymphatiques et de suivre un circuit fermé qui le ramène aux mêmes organes; et peut-être à une autre partie de s'éliminer en très petite quantité sous une forme ou sous une autre.

Ces faits ne modifient guère les constatations radiologiques et histologiques accumulées maintenant depuis plus de 10 ans.

La persistance du thorium entraîne-t-elle un blocage du S. R. E. ?

Nous avons vu que les métaux colloïdaux étaient susceptibles de réaliser un blocage à condition d'entendre par là une diminution ou absence momentanée du pouvoir pexique du S. R. E., il en est de même avec le thorotrast que différents auteurs ont employé dans ce but. Une injection de thorotrast suivie immédiatement d'une injection de li-

thocarmin, en suspension colloïdale, montre que beaucoup de grains ne pénètrent pas dans les cellules endothéliales contenant des grains de thorium. Par contre, le rouge Congo (SEBBAH), le bleu de pyrrol y pénètrent (VAJANO). Un blocage momentané serait possible. Une certaine saturation du S. R. E. est d'ailleurs prouvée par le fait que lorsque foie et rate sont très opaques, les nouvelles injections diffusent vers les autres parties du S. R. E.

D'ailleurs l'hépatosplénographie au thorotrast n'empêche pas la cholecystographie au tétraiode qui met aussi en jeu le S. R. E. (FETZER, HUGUENIN, NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT, in NEMOURS-AUGUSTE).

Est-il possible d'espérer modifier cette élimination ?

C'est peu probable, car les substances particulières et arrêtées par le S. R. E. ne sont pas reprises, comme les substances facilement diffusibles, par la cellule hépatique. Comme nous l'avons vu, après avoir eu une influence toxique, puis irritative dans le foie et la rate, elles sont pratiquement des corps étrangers. Des essais pratiqués avec des cholagogues, du sulfate de soude, de la décho-line chez l'animal n'ont pas fourni grand résultat. Ils pourraient être repris avec de nouvelles substances actives dans l'espoir de faire passer dans la bile, dès les premiers jours, un plus grand nombre de particules de thorium, avant que ne se soient produites des réactions de défense consécutives à leur présence.

Conclusion.

Les examens histologiques faits après plusieurs années montrent que la majorité du thorium persiste dans le foie et la rate avec cependant une répartition différente. L'élimination spontanée en dehors de l'organisme reste très faible. Ainsi se trouvent infirmées les constatations de plusieurs auteurs qui au début de l'emploi du thorotrast avaient affirmé sa disparition du foie et de la rate après quelques mois (TRIPOLI et HAAM, SHUTE et DAVIS).

4° LA RADIOACTIVITE DU DIOXYDE DE THORIUM.

Cette question s'est posée dès le début de l'emploi du thorotrast.

La radioactivité a été considérée comme négligeable. Les tests du Bureau du Standard de Washington (YATER et OTELL), les mesures instituées à l'Institut du Radium de l'Université de Fribourg ont montré que 100 gr. de dioxyde de sel thorium (*U'mbrathor*) ont une activité équivalente à $1,24 \times 10^{-6}$ gr. de radium (KADRKA et OLIVER).

Mais des mesures faites par BLUMGART avec le compteur de GEIGER-MULLER ont révélé également une faible émission de rayons α . JACOBSON et ROSENBAUM ayant eu l'occasion de prélever le foie d'une malade chez laquelle avait été pratiquée, cinq ans auparavant, une hépatospléno-graphie, ont eu l'idée ingénieuse d'en réduire en cendres une portion et d'en mesurer la radioactivité au compteur de GEIGER-MULLER; elle ne s'est pas révélée nulle.

En plaçant les organes injectés sur une plaque photographique, plusieurs auteurs ont recherché s'ils avaient une action sur l'émulsion. STEWART est le seul à avoir eu une réponse positive, de nombreux auteurs dont TRIPOLI et HAAM n'ont obtenu aucun résultat.

Notons aussi que pour étudier la répartition du thorium et de l'actinium dans les tissus (foie et moelle), LAZARUS a utilisé la méthode de l'auto-radiographie déjà mise en œuvre par Pierre CURIE, BOUCHARD et BALTHAZARD.

LACASSAGNE, Mme LATTÈS et LAVEDAN eurent l'idée, en employant le polonium, n'émettant presque exclusivement que des rayons α , d'utiliser cette méthode pour des coupes histologiques de tissus (auto-historadiographie).

Reste encore la question de la transformation en mésothorium qui serait possible peut-être sous l'action du rayonnement X par exemple.

A ce propos, il est évident que si l'on applique la radiothérapie aux malades ayant du thorium dans le foie et dans la rate, ces granulations sont le point de départ de

rayonnement secondaire. KADRŇKA leur attribue l'influence heureuse constatée dans l'irradiation de certaines affections hépatiques, (nous avons vu qu'elle n'avait pas été constatée chez les leucémiques). Mais ils pourraient aussi ne pas être sans inconvénient dans les cas où un traitement roentgenthérapique viendrait à être nécessaire chez les patients ayant eu une hépatosplénographie.

De plus, même si sa radio-activité est faible, on ne peut s'attendre à la voir diminuer rapidement, car nous avons vu que JACOBSON et ROSENBAUM l'ont retrouvée au bout de deux ans et que le tableau suivant montre le temps de transformation du thorium (d'après M^{me} S. LABORDE).

Famille du thorium.

Substances	Temps après lequel la moitié de la substance se trouve transformée.	Rayon- nement
Thorium	1, 8, 10 ¹⁰ ans	α
Mésothorium 1	6, 7 ans	
Mésothorium 2	6, 13 heures	β, γ
Radiothorium	1, 905 ans	α
Thorium X	3, 04 jours	α
Thoron	51 secondes	α
Thorium A	0, 14 secondes	α
Thorium B	10, 6 heures	β
Thorium C ₁	60 minutes	$\alpha \beta$
Thorium D	3, 1 minutes	β, γ
Thorium C ₂	10 ⁻⁹ secondes	α

Est-il possible de rattacher les lésions secondaires à l'injection de thorotrast à sa radioactivité ?

Les lésions surtout tardives que les substances radio-actives provoquent, en particulier au niveau de la peau et du système hématopoïétique sont maintenant bien connues, de même leur rôle dans la production de cancers expérimentaux. Pour celles produites par le thorotrast on ne peut avec certitude les rattacher à la production de rayons α

comme ont tendance à le faire trop d'auteurs, les quelques résultats obtenus avec d'autres métaux colloïdaux ne sont pas essentiellement différents. Mais, par contre, il ne faut pas oublier que les recherches de G. ROUSSY, OBERLING et M. GUÉRIN montrèrent que l'injection de dioxyde de thorium dans le péritoine ou le tissu cellulaire sous-cutané amène parfois la production de sarcomes chez le rat blanc.

Conclusion. La radioactivité du dioxyde de thorium est très faible, elle existe néanmoins, on ne peut lui rattacher avec certitude différentes lésions histologiques et sanguines observées, elle semble à la base d'une action cancérigène comparable à celle d'autres métaux radioactifs¹.

(1) Les inconvénients du thorotrast que nous venons de passer en revue ont fait déconseiller son usage pour l'hépto-splénographie, par la maison Heyden, ils ne concernent nullement les autres applications du thorotrast en radiologie.

TROISIEME PARTIE

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE AVEC LES SOLS IODES

CHAPITRE PREMIER

ESSAIS ANTERIEURS. PRINCIPES DE LA REALISATION DU MILIEU DE CONTRASTE

Quelques essais d'opacification consécutive à l'injection d'huile ou d'autres substances grasses avaient bien eu lieu il y a déjà quelque temps. C'est ainsi que KEITH et BRIGGS en 1930, avaient obtenu, en injectant à l'animal une émulsion d'huile iodée dans la gomme accacia, une opacification de la rate; de même RAUDIN avec une méthode semblable.

Mais les beaux résultats, très supérieurs, obtenus avec le thorotrast ne firent pas pousser plus avant les essais dans cette voie. Ce n'est qu'en 1937 que OSELADORE et LENARDUZZI, de Padoue, publièrent sommairement les résultats expérimentaux qu'ils avaient pu obtenir avec les émulsions fines d'ester iodé, d'acides gras.

A peu près au même moment furent essayé à Hambourg, d'abord expérimentalement, puis très rapidement chez l'homme les suspensions colloïdales étudiées et préparées avec grand soin dans le laboratoire du Pr. DEGWITZ et basées sur le même principe. Amené à une concentration iodée suffisante, ce qui constitue une des difficultés

de leur réalisation, ces solutions permirent à BECKERMANN et POPKEN de très belles hépatosplénographies dans le service du Professeur BERG, à l'obligeance duquel nous devons d'avoir pu faire quelques essais.

LES SOLS GRAS IODES. PRINCIPES.

La réalisation des sols iodés a été permise en partie grâce aux recherches expérimentales qui ont montré l'importance et la possibilité de la réalisation de particules colloïdales de matières grasses, d'un certain volume et d'une certaine forme. L'adjonction d'une substance opaque : l'iode à une concentration suffisante, en a permis l'utilisation pratique.

Les solutions colloïdales de lipides.

Nous résumons ces recherches en partie d'après DEGKWITZ.

La forme et les dimensions des particules colloïdales influent indépendamment de leur nature, sur leur distribution et leur toxicité.

A. Chez les animaux inférieurs, l'action de la grosseur et de la forme des particules est bien intéressante à étudier.

En employant des substances non toxiques et entrant même dans la constitution des cellules : cholestérine, ergostérine, lécithine, l'action du volume est très nette. Les sols de cholestérine à grande dispersion, d'un volume sphérique d'environ $1 \text{ à } 2 \times 10^{-5}$ cm. et par conséquent d'un volume 50 millions de fois plus petit que la paramécie employée comme animal d'expérience, l'ont tuée très rapidement. Au contraire, les sols à particules de cholestérine de 10 à 30 fois plus grandes peuvent être ingérés sans dommage par ces infusoires.

A volume égal, mais à forme différente, les actions

exercées sont également différentes. Si on prend un sol de l'une des substances précédentes dont les particules ont la forme d'aiguille, et si en en prenant une partie on la transforme en la chauffant en un sol à particules sphériques, sans en diminuer le nombre des éléments, elle apparaît sensiblement moins toxique que le sol à aiguilles. Les paramécies placées dans le sol à aiguilles sont déjà mortes alors que celles se trouvant dans le sol à particules arrondies se trouvent encore en très bon état.

B. Chez les animaux supérieurs on peut également mettre en évidence la différence de tolérance et de localisation lorsque les particules sont injectées dans la circulation.

Influence du volume. Lorsque les particules sphériques ou irrégulières sont injectées, on peut, lorsqu'il s'agit de substances insolubles dans l'eau constater les faits suivants: les particules de la taille du globule rouge environ restent arrêtées dans le premier réseau capillaire, pulmonaire, arrivant à boucher les plus fins et amènent rapidement la mort. C'est ce qui se produit d'ailleurs avec les injections de particules inertes (pierre ponce) qui ont servi à l'étude des embolies pulmonaires (BARDIN).

Les particules arrondies qui sont également 10 ou 100 fois plus petites que les globules rouges, en système iso, dispersé ne contenant aucune grosse particule sont retenues dans le foie et la rate.

Lorsque des particules filiformes d'une longueur égale au diamètre d'un globule rouge environ sont injectées, elles se piquent dans les capillaires sans interrompre la circulation sanguine et sans entraîner la mort.

Les particules sphériques les plus grosses sont arrêtées dans le foie, les plus fines vont également dans la rate; celles plus fines encore peuvent gagner la moelle osseuse.

Les particules filiformes plus courtes que 9 ou 10 μ passent les capillaires pulmonaires et vont alors, comme les particules arrondies, dans le foie et dans la rate.

Ainsi, le fait que les particules lipidiques aillent élec-

tivement dans le foie, la rate et le poumon et accessoirement la moelle osseuse ne dépend pas de leur constitution mais surtout de leur forme et de leur grandeur comme pour les métaux.

Lorsque les substances particulières choisies sont solubles dans les lipoïdes, elles diffusent rapidement du système réticulo-endothélial dans le parenchyme de l'organe qui les a arrêtées.

Si à un tel système de particules sphériques, on arrive à associer un corps opaque qui soit fortement lié *in vitro*, mais se dissocie rapidement dans l'organisme, on pourra réaliser une opacification momentanée des organes ainsi imprégnés.

CHAPITRE II

REALISATION ET PROPRIETES PHYSIQUES

Comme corps opaque, l'iode a été choisi et comme corps liposoluble susceptible de réaliser une suspension colloïdale on prit parmi les constituants organiques, après beaucoup d'essais, l'ester mono, di et tri-stéarique de l'alcool éthylique, en pratique des mélanges de ceux-ci.

L'iode est lié à l'ester dans la proportion de trois molécules d'iode pour une molécule d'ester éthylique, ce qui est déjà bien.

Un tel système devait avoir comme qualité : une haute dispersion, une iso-dispersion, une bonne stabilité et aussi une concentration suffisante en iode.

La quantité d'iode nécessaire pour une opacification suffisante s'est révélée comme étant de 0 gr. 25 par kg. dont la combinaison de l'éthyl-ester pesait environ 0 gr. 50. Or les sols en suspension de particules hydrophobes de cette nature jusqu'ici réalisées n'atteignaient que la concentration de 0,2 à 0,6 %, ce qui aurait amené à injecter à l'homme des quantités trop importantes de liquide. DEGWITZ a trouvé le moyen de réaliser cependant des sols à grande dispersion et stables d'une concentration pouvant atteindre 50 %. Dans ces 50 % de substances sèches, le colloïde mono, di ou tristéarique de l'alcool éthylique de contraste entre pour 47,5 % et le colloïde stabilisant pour 2,5 %.

La stabilisation de ce sol si concentré a été réalisée grâce à l'emploi d'un colloïde gélifiant hydrophile transformant le sol en une gelée pour les températures de 10°. Une fois réchauffé à la température du corps et même laissé à la

température de la pièce le milieu reste suffisamment fluide pour être injecté.

Ces sols sont rendus isotoniques par l'addition de glucose, leur Ph est de 8,5, ils sont stérilisés à la chaleur.

Le diamètre des particules se tient entre 1×10^{-5} et 1×10^{-4} cm., les petites particules étant de beaucoup les plus nombreuses tandis que les particules de 1μ de diamètre représentent l'exception.

Le degré de dispersion du système est très grand, il est mis en évidence par les microphotographies, celles-ci ont permis de contrôler sa bonne stabilité. Le sol a peu varié sur les microphotographies prises 5 mois après.

Ainsi sont remplies nombre de conditions favorables : 1° Particules fines de l'ordre de grandeur des hémocoques se fixant donc dans le foie et la rate; 2° Particules fines et très dispersées, l'injection étant d'autant mieux tolérée; 3° Stabilité suffisante du milieu; 4° Concentration suffisante en iode.

L'expérimentation montre :

Que les particules injectées disparaissent rapidement du sang et par suite on peut déjà avant la fin de l'injection observer l'apparition de l'ombre radiologique du foie et de la rate.

Foie et rate sont injectés électivement, la moelle osseuse est atteinte par quelques-unes des très fines particules. Dans tous les autres organes on trouve seulement des traces d'iode.

La dissociation de l'ester et l'excrétion de l'iode commencent pendant l'injection. L'iode est éliminé pour la plus grande part avec l'urine, pour le reste avec les matières fécales. Les dosages chez l'animal ont vérifié cette excrétion. Chez l'homme nous pouvons en fournir l'exemple suivant (DEGKWITZ) : sur 37 cc. de sol iodé contenant 14 gr. 8 d'ester et 7 gr. 4 d'iode, 4 gr. ont été éliminés dans l'urine de 24 h. et le reste très rapidement. Les selles ne contenaient que 105 mm. d'iode une fois et 27 mmg. une autre fois.

Les solutions vieilles de plus d'un mois ne sont pas utilisées par prudence.

Les formes colloïdales de 4 solutions ont été essayées, ce sont :

- 1° L'ester-éthylrique triodé de l'acide stéarique.
- 2° L'ester-méthylrique triodé de l'acide stéarique.
- 3° L'alcool tertiaire triodé de l'acide stéarique.
- 4° L'ester-éthylrique de l'acide stéarique en solution stabilisée par la gélatine.

Le milieu de contraste.

Nous avons vu les inconvénients divers du thorotrast qui firent abandonner leur emploi. Il semble que les qualités qui soient à exiger d'un milieu de contraste utilisable pour l'hépatosplénographie soient les suivantes :

1° L'absence d'incidents ou de réactions à la suite de l'injection.

2° Une opacification réalisée dans le temps le plus court possible et rendant facile le radiodiagnostic.

3° Une opacification suffisante et donnant bien le détail.

4° Un partage à peu près équivalent dans les deux organes foie et rate.

5° Une excrétion rapide de la substance injectée.

6° Une innocuité ultérieure absolue.

Ces conditions, les sols iodés préparés dans certaines conditions et employés comme nous l'indiquerons semblent à peu près les réaliser comme le montre une expérience basée maintenant sur 200 patients.

CHAPITRE III

TECHNIQUE D'EMPLOI. — TOLERANCE

Chez l'homme la dose est calculée suivant le poids du sujet et suivant la concentration en iode du milieu de contraste qui peut varier selon les échantillons fournis. Il est nécessaire d'atteindre, pour une opacification convenable, les chiffres de 200 à 250 mmg. par kg., par exemple. C'est ainsi que pour un milieu contenant 20 % d'iode un malade pesant 60 kg. recevra 70 cc. du milieu.

Il vaut mieux ne pas sous-estimer les doses qui ne donnent que des contrastes trop faibles, rendant la méthode inutilisable alors qu'une surestimation est sans danger.

La technique de l'injection est la suivante :

Une quantité du milieu de contraste supérieure à celle que l'on doit injecter est réchauffée pendant longtemps au bain-marie à la température de 37°, afin que la consistance fluide soit bien obtenue dans toutes ses parties.

L'injection se fait par voie intra-veineuse au pli du coude en utilisant une aiguille de calibre moyen.

Cette injection doit être lente, au *maximum* 3 cc., par minute; soit une durée de 20 à 25 minutes.

Les clichés sont pris 15, 45 et 75 minutes après.

TOLERANCE

De leur 1^{re} série d'expérience jusqu'au mois d'avril 1938 les auteurs avaient réalisé 63 hépatosplénographies. 34 malades avaient éprouvé des réactions. Cette fréquence tenait variable suivant le milieu utilisé, que le tableau suivant résume : surtout à l'emploi de certains milieux beaucoup

plus défavorables que d'autres, elle tombait au tiers (12 réactions sur 37 malades) par l'emploi de l'ester éthylique triodé de l'acide stéarique et ce milieu lui-même a été beaucoup amélioré depuis un an.

Le milieu le plus défavorable était celui obtenu avec un alcool tertiaire, le plus souvent mal supporté.

Nombre de malaises observés s'expliquent aussi en partie par le fait qu'il s'agissait très souvent de malades dont l'état était grave : cancéreux, cachectiques avec fièvre élevée, cirrhoses du foie à une période tardive. Les réactions observées consistaient en malaises, fatigues, céphalées, accompagnés en général d'une ascension thermique à 38° à 38°5 après l'injection.

Beaucoup plus rarement sont survenus des vomissements et une légère dyspnée avec cyanose, ces incidents étaient de caractère transitoire et disparaissaient au plus tard après 24 heures.

Dans quelques cas, des incidents plus particuliers sont apparus.

Ainsi chez 3 malades survinrent, peu après le début de l'injection, une douleur dorsale vive allant de la région scapulaire vers la région lombaire. Il a suffi d'interrompre momentanément l'injection pour la reprendre et la mener à bonne fin. Nous l'avons observé 1 fois sur 6 et croyons qu'il s'agit là de phénomènes assez comparables à ceux observés parfois au cours de la transfusion sanguine.

Dans une cirrhose du foie avec varices œsophagiennes est survenue une augmentation des hémorragies aussitôt après l'injection.

Chez un malade avec abcès du foie a été observé un collapsus avec hypothermie à 35°5 (cyanose, frissons) transitoire.

L'injection n'a pas eu pour conséquences de graves réactions ou des terminaisons fâcheuses.

Des accidents d'iodisme ont été relevés chez 4 malades ayant une hyper-sensibilité à l'iode avec leur cortège habituel : coryza, inflammation des muqueuses et éruption

fugitive. Aussi avant l'injection des fortes quantités d'iode nécessaires est-il sage de chercher à dépister cette hypersensibilité par ingestion préalable d'iodure de potassium.

Il n'a pas été décelé de lésions histologiques après injection de sol iodé, les altérations existantes du foie et de la rate n'étant que celles rattachables à l'affection en cours.

Dans une cirrhose du foie déjà ictérique on observa une recrudescence de l'ictère. La malade mourut 9 mois plus tard et l'examen anatomique montra une cirrhose typique. Dans tous les autres cas on n'observa jamais d'ictère qui put être rapporté à l'injection. Il faut rejeter cependant l'exploration de malades ictériques et présentant une hépatite aiguë, un ictère catarrhal.

Accidents locaux.

Les injections para-veineuses sont très mal supportées et sont à éviter. Une nécrose locale a été observée chez un enfant que l'on n'avait pu garder immobile pendant l'injection.

Tous ces accidents furent surtout observés au début, en période d'essai et disparurent presque, sauf les incidents d'iodisme, par l'emploi de l'ester-éthylique.

Sous sa forme actuelle toute une série des accidents précédents a disparu.

QUATRIEME PARTIE

ETUDE RADIOLOGIQUE ET CLINIQUE DE L'HEPATOSPLENOGRAPHIE L'HEPATOSPLENOGRAPHIE NORMALE L'HEPATOSPLENOGRAPHIE DANS LES CAS PATHOLOGIQUES

CHAPITRE PREMIER

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE NORMALE

Nous étudierons d'abord la façon dont doivent être pratiqués les examens du foie et de la rate pour fournir le maximum de renseignements que l'on peut attendre de l'hépatosplénographie.

La préparation du malade ne diffère pas de celle qui est nécessaire pour obtenir les meilleurs clichés des viscères abdominaux. Les gaz intestinaux sont ici particulièrement gênants.

I. L'examen du foie :

Il doit comprendre un examen radioscopique et un examen radiographique.

L'examen radioscopique sera toujours pratiqué; il sera fait d'abord en décubitus dorsal puis en station debout, de face et de dos, afin d'explorer la face supérieure du

foie et on aura soin de déplacer l'ampoule, désolidarisée de l'écran, afin d'explorer toute l'étendue de cette face.

L'examen de profil ne sera pas négligé, on aura parfois intérêt à le faire, le malade étant d'abord couché, ensuite debout.

Enfin un orthodiagramme pourra être fait, nous verrons plus loin les renseignements qu'il fournit.

L'examen radiographique est particulièrement important dans l'hépatosplénographie qui donne non seulement des indications sur les contours extérieurs du foie, mais dont les renseignements des plus précieux sont peut-être ceux fournis sur les modifications dans l'opacité et même dans la structure du parenchyme. Ces radiographies comporteront donc plusieurs clichés cherchant à utiliser les incidences donnant le maximum de renseignements et les techniques donnant les meilleurs résultats pour apprécier les plus fines modifications de structure possibles.

Les incidences. Une image d'ensemble de la partie supérieure de l'abdomen est d'abord prise, elle permettra d'avoir une vue générale du foie et de la rate, de leur situation, de leurs rapports.

Pour le foie, on prendra un cliché en décubitus ventral, le plus important. Cette image sera prise en centrant simplement sur le dernier espace inter-costal postérieur.

Un cliché peut être pris dans la même situation, mais avec l'ampoule faisant un angle aigu de 60 à 70° vers les pieds; comme l'indique le schéma, l'image ainsi obtenue représente le foie dans sa plus grande surface (KARNKA).

Un 3^e cliché sera pris dans le décubitus dorsal en centrant dans la région hépatique.

Un 4^e cliché pris debout pourra également être utile.

Les profils ne seront pas négligés. Profil droit, pris debout, mais aussi profil droit pris couché, soit que le malade se tourne sur son côté droit, soit au contraire qu'il soit pris, si l'appareillage le permet, le malade restant en décubitus dorsal, ce qui peut fournir des détails très intéressants sur la face antérieure du foie.

II. *La rate.*

Elle sera visible de face sur le cliché d'ensemble de la partie supérieure de l'abdomen. Il pourra être pris d'autres clichés, soit de face en décubitus dorsal centrés sur l'hypocondre gauche, soit en profil. On pourra employer aussi une incidence oblique, position préconisée par GROEDEL ou une incidence dans laquelle le sujet étant couché sur le dos le rayon normal est oblique de droite à gauche.

En pratique, un cliché d'ensemble donne déjà de bonnes indications, mais il y a intérêt à ne pas s'en contenter dans tous les cas où l'on ne cherche pas seulement à apprécier le volume du foie ou de la rate.

III. *Technique radiologique.*

Elle varie suivant les auteurs et les appareillages, on ne peut donc donner de caractéristiques exactes, de plus elles doivent s'adapter à chaque cas. Ce qu'il faut c'est obtenir des contours suffisamment nets et avoir les meilleurs détails structuraux, des rayons mous seront donc nécessaires, il est très possible d'avoir un kilo-voltage bas avec un temps de pose, qui ne soit pas trop long. La distance sera de 0,80 à 1 mètre. Une grille ou un potter-Bucky seront utiles toutes les fois que cela sera possible.

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE NORMALE

Nous étudierons d'abord les aspects que réalisent le foie et la rate lorsqu'ils ont été opacifiés, soit par le thoro-trast, soit par les sels iodés, nous donnerons ensuite les détails qui séparent les images réalisées par ces deux méthodes.

Le foie opacifié.

Ses limites sont en général très visibles. Le contour supérieur du foie est rendu encore plus net que normalement, mais il est rare de pouvoir distinguer la limite entre le foie et le diaphragme. La ligne qui représente le bord droit, radiologiquement, est également facilement suivie avec sa courbe à concavité droite.

Le bord inférieur du foie est nettement visible, on en suit le profil remontant à gauche vers l'hypocondre gauche.

Le lobe gauche du foie est toutefois souvent plus difficile à délimiter, à cause de l'opacité vertébrale avec laquelle il se confond fréquemment.

Un détail intéressant est noté sur un certain nombre de clichés : le bord séparant la face postérieure de la face inférieure du foie, bien décrit par les anatomistes, est visible sous forme d'une ligne légèrement oblique de droite à gauche et de bas en haut, en général un peu concave vers le bas. Ce détail n'est pas sans intérêt à noter car outre ses irrégularités pathologiques pouvant déceler une métastase ou une tuméfaction quelconque, il peut constituer une cause d'erreur dans l'appréciation des limites du foie. C'est ainsi que PARINO dans une de ses observations où le foie était très augmenté de volume et dont ce bord se projetait donc très bas, l'avait pris pour le bord inférieur et avait interprété comme extra-hépatique le reste du parenchyme qui se projetait au-dessous.

A noter, à la partie supérieure du foie, la superposition du dessin pulmonaire, des ombres broncho-pulmonaires et pleurales dont les images, même normales rompent souvent l'homogénéité de l'image hépatique à ce niveau.

L'image du hile peut être visible sous forme d'une tache claire ovale, oblique en bas et de gauche à droite, située à la partie moyenne de l'ombre hépatique au niveau du bord postérieur que nous venons de décrire, lorsque celui-ci se voit sur le même cliché.

Les arborisations vasculaires font souvent suite à cette

image sous forme de 2 ou 3 lignes claires, partant du bas de l'ellipse, que l'on peut suivre très loin et de 1 ou 2 autres se dirigeant vers le haut.

Outre ces grosses arborisations vasculaires, il est possible de voir des branches plus fines, surtout au voisinage du bord inférieur, sous forme d'un réseau très ramifié de petites lignes claires.

Lorsqu'il existait un lobe de Riedel, son opacification a permis à quelques auteurs de le rattacher aisément au foie.

La rate opacifiée.

La rate est également bien délimitée, son pôle supérieure visible en haut et en arrière atteignant souvent l'ombre vertébrale; son pôle inférieur est très apparent. Sa face externe diaphragmatique ne peut toujours être suivie sur toute sa hauteur venant se confondre avec l'ombre du diaphragme. L'oblique permet de voir le dessin des incisures de son bord antérieur.

Les rates accessoires sont également rendues visibles.

Comparaison entre l'opacification par le thorotrast et par les sels iodés.

Les différences notées sont essentiellement des différences dans la structure fine du parenchyme de ces organes révélées par de bonnes radiographies et qui s'expliquent d'avance par la façon différente dont est réalisée l'opacification.

Dans le cas du thorium, les granules rendent opaques les cellules du système endothélial sans atteindre les cellules hépatiques elles-mêmes.

Avec les sels iodés, la fixation primitive est bien endothéliale, mais l'opacification devient rapidement cellulaire, l'iode libéré étant repris par la cellule hépatique pour être finalement excrété dans la bile. Ces différences sont

facilement mises en évidence lorsqu'on compare des radiographies de pièces. (LUKOV, BERG).

Avec le thorotrast, la structure du foie apparaît finement granuleuse, les espaces clairs correspondant aux espaces portes qui ne sont pas opacifiés. La rate a également une structure, son opacité n'apparaissant pas absolument uniforme, mais celle-ci est plus fine que pour le foie, lui donnant un aspect grenu très fin difficilement visible.

Avec les sols iodés l'opacité normale du foie et de la rate sont à peu près homogènes, semblables, et donnent des contrastes tout à fait suffisants.

Par contre, on n'observe pas sur les clichés pris dans les délais habituels (4 heures) de structure appréciable au niveau des deux organes.

CHAPITRE II

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE AU THOROTRAST EN PATHOLOGIE HEPATIQUE ET SPLENIQUE

Nous étudierons successivement les renseignements qu'elle a pu fournir :

Dans les hépatomégalias et splénomégalias diverses.

Dans les tumeurs du foie surtout métastatiques.

Dans les cirrhoses du foie.

Dans les abcès du foie.

Dans les kystes hydatiques.

Dans la syphilis hépatique.

Dans les affections hépato-spléniques diverses et dans les maladies par surcharge du S. R. E.

Dans le diagnostic des tumeurs de l'abdomen.

DANS LES HEPATOMEGALIES ET SPLENOMEGALIES DIVERSES :

On constate facilement l'augmentation de volume du foie et de la rate qui peuvent être mesurés et suivis; l'aspect radiologique varie suivant que le pouvoir fixateur des organes est diminué ou non. Le premier cas est fréquent, il en est ainsi dans la simple congestion passive chez les cardiaques. Dans certaines hépatites légères sans cirrhose, dans les splénomégalias paludéennes, le pouvoir pexique reste au contraire intact (KADRŇKA).

Au cours des leucémies myéloïdes chroniques la rate, malgré son volume, est souvent bien opacifiée (PARINO).

METASTASES NEOPLASIQUES DU FOIE.

L'hépatographie trouve là son indication principale et peut fournir des renseignements précieux, non pas tant en révélant l'étendue et la forme des métastases qu'en permettant d'en affirmer l'existence dans les cas où, comme il arrive souvent, des noyaux mêmes multiples ne sont pas perçus cliniquement. Il arrive, en effet, que celles de la face antérieure du foie ne soient pas suffisamment saillantes pour être rendues perceptibles, mêmes au travers d'une paroi abdominale mince (cancer dit en tache de bougie de BARD et PIC); dans d'autres cas, les métastases nodulaires sont en majorité ou en totalité intra-hépatiques (LETULLE, SABRAZÉS et DUPIN); d'autres fois celles qui viennent à faire saillie émergent en une zone non accessible à la palpation : face postéro-inférieure en particulier. Ce dernier fait est relativement fréquent, dans les cas de cancer primitif proche, pour lesquels les métastases peuvent se faire par les lymphatiques aboutissant au hile du foie à partir d'où essaïmeront les noyaux cancéreux. Ceci est vrai pour les cancers du pancréas et des voies biliaires par exemple et se voit également lorsque la propagation se fait par contiguïté.

On conçoit l'intérêt du diagnostic de néoplasie hépatique dans les cas où une intervention est jugée nécessaire au niveau du cancer primitif. C'est un des renseignements les plus précieux demandé à l'hépatographie, aussi étudierons-nous avec soin ses possibilités afin de voir dans quelles limites, elle est capable de s'acquitter de cette tâche.

Les aspects radiologiques des métastases hépatiques.

Les tumeurs secondaires du foie se présentent essentiellement sous forme de zones non opacifiées ou d'opacité diminuée réalisant des images claires lacunaires, correspondant aux nodules cancéreux.

Le nombre, les dimensions; la forme des aires lacu-

naires varient dans des limites assez étendues, de plus divers aspects peuvent s'intriquer sur le même cliché, enfin les images correspondant à des noyaux situés à des plans différents peuvent se superposer augmentant encore le nombre des aspects réalisés.

On peut décrire :

1° Des images claires, arrondies ou ovales dans l'ensemble, séparées les unes des autres, de taille moyenne, allant du volume d'une noisette à celle d'une grosse noix, parsemant le parenchyme. Ce sont les plus fréquentes.

2° Des images arrondies plus volumineuses, en général moins nombreuses, 2 ou 3, atteignant le volume d'une mandarine et parfois celui du poing. Leur contour est généralement régulier comme pour les précédentes, mais il peut être polycyclique.

3° Des images lacunaires, plus réduites, de la taille d'un pois environ, arrondies mais souvent à contours un peu irréguliers ou polygonaux réalisant des aspects en *nids d'abeille* (KADRŇKA) lorsqu'elles sont multiples et rapprochées.

4° Des images de taille particulièrement réduite correspondant à des nodules multiples et disséminés donnant simplement au foie un aspect *criblé*.

La localisation de ces images lacunaires peut être quelconque, elles sont surtout visibles au niveau du lobe droit.

Lorsque les métastases sont situées sur les bords de l'image radiologique du foie, elles prennent un aspect très spécial, échancrant plus ou moins largement l'ombre du foie en réalisant une image claire, lacunaire, en arc de cercle. Cet aspect peut être réalisé sur le bord droit et sur le bord inférieur (RATTI, YATTER et OTELL).

Les bords de ces images annulaires (lorsqu'elles siègent en plein parenchyme) ou semi-annulaires (lorsqu'elle siègent au niveau des bords, sont tantôt un peu flous, tantôt, et c'est le plus fréquent, très nettement tracées; dans ce cas, on constate alors souvent qu'elles sont limitées par un *anneau épais de quelques millimètres* plus opaque que le parenchyme environnant.

On peut voir coexister, suivant les points, des lacunes plus ou moins grandes et un aspect criblé.

L'opacité générale du foie peut :

a) ne pas être modifiée dans son ensemble, et c'est le plus fréquent.

b) être diminuée au niveau d'un de ses lobes et ceci est généralement lié à un aspect criblé et se voit surtout au niveau du lobe gauche (BENASSI).

c) être diminuée d'une façon globale et il s'agit en général, soit d'un néoplasme arrivé à sa phase terminale avec état cachectique, s'accompagnant souvent d'ailleurs également d'un mauvais pouvoir fixateur de la rate, soit d'un néoplasme avec ictère ou encore survenant sur un foie touché antérieurement (BENASSI, YATER et OTELL, PARINO).

La rate est de volume et de teinte habituellement normaux.

En résumé, les images lacunaires varient, suivant la taille des noyaux cancéreux, du volume d'une tête d'épingle à celui du poing; il est nécessaire, dans certains cas, pour en surprendre le début de rechercher les plus fines altérations du dessin hépatique, il s'agit alors d'une séméiologie fine (TANDOJA).

Interprétation et détail des aspects observés.

Les défauts d'opacification réalisant les images lacunaires s'expliquent facilement par l'absence de fixation du thorium à leur niveau. Le noyau épithéliomateux a remplacé par ses travées le parenchyme hépatique et il se trouve bien peu riche en cellules endothéliales, son stroma est parfois très abondant, son centre souvent nécrosé, autant de raisons pour ne pas fixer le milieu de contraste.

Les radiographies des pièces montrent très nettement que les images nodulaires correspondent exactement aux nodules existants (BECKERMANN, PARINO, YATER et OTELL).

Histologiquement, on retrouve bien un peu de thorium, mais en très faible proportion, dans les nodules soit dans le stroma, soit dans les histiocytes des capillaires néo-formés.

Ces faits semblent prouvés bien que LEIPERT ayant dosé le thorium contenu à poids égal dans le tissu des nodules néoplasiques et le tissu hépatique sain, ait trouvé les mêmes chiffres.

Nous voudrions insister sur *la zone bordante plus opaque* qui entoure souvent l'image lacunaire. Cet aspect semble plus fréquent lorsque les images ont des bords nettement tranchés; il n'apparaît pas sur un grand nombre des clichés publiés mais son peu d'intensité explique qu'il puisse aisément échapper à la reproduction ou même aux négatifs originaux si les conditions techniques et la corpulence du sujet ne s'y prêtent pas. Par contre, si l'on prend soin de faire une radiographie d'un foie isolé soit, mieux encore, d'une tranche de section comprenant un nodule on voit apparaître cette zone bordante. Elle se montre alors constituée par de fines travées opaques enchevêtrées en un réseau de fibrilles ne réalisant pas un anneau d'épaisseur uniforme sur toute sa circonférence. Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées pour interpréter cette image :

a) l'idée d'une illusion d'optique telle qu'elle se réalise facilement avec les images annulaires étant écartée l'anneau traduit la présence d'une zone de densité plus élevée du milieu de contraste autour du nodule cancéreux;

b) s'agit-il alors d'une augmentation du pouvoir pexique des cellules endothéliales environnantes ou

c) d'une simple compression refoulant le tissu hépatique en augmentant, à ce niveau, la concentration en thorium ? Les aspects radiologiques que nous venons de décrire semblent plutôt correspondre à cette dernière hypothèse qui cadre d'ailleurs bien avec les constatations anatomo-pathologiques. Le tissu des travées hépatiques apparaît tassé, comprimé, autour du noyau cancéreux ayant

acquis un certain développement (LETULLE, SABRAZÈS) et avec les aspects histologiques d'accumulation des grains de thorium autour du nodule.

Les aspects criblés correspondent aux métastases multiples de petit volume, les bords en sont souvent peu nets ce qui n'a rien d'étonnant, étant donné qu'il s'agit de nodules jeunes, ayant pour point de départ une embolie néoplasique dans les vaisseaux inter-trabéculaires infiltrant le parenchyme splénique plutôt que s'y formant une loge comme dans certains noyaux plus volumineux.

Evolution des images.

En prenant des clichés à intervalles réguliers ce qui était facile avec le thorotrast, car l'opacification restait longtemps suffisante, l'on a pu constater :

a) l'apparition au sein de l'image homogène de l'organe opacifié de lacunes arrondies claires liées à la formation et au développement de nodules cancéreux nouveaux.

b) mais également la disparition progressive de grosses lacunes (par exemple au cours de métastases d'un néoplasme du sein (RAVENA). Il ne s'agissait pas d'une régression de métastases, mais l'explication ne fut fournie que par l'examen histologique montrant l'accumulation nouvelle de thorium inclus dans des hystiocytes et des macrophages à l'intérieur de nodules cancéreux fortement vascularisés.

Quant à l'opacification globale du foie, au cours de métastases, elle est souvent considérée comme diminuée. Il faut considérer plusieurs ordres de faits :

1° l'existence d'un aspect criblé localisé au niveau du lobe gauche peut réaliser un aspect d'opacité faible comparé à celui de la rate.

2° le pouvoir pexique du foie peut être notablement diminué bien que les signes d'insuffisance hépatique soient cliniquement absents ou très tardifs et que la capacité fonctionnelle des cellules hépatiques reste intacte. Cepen-

dant, surtout chez des malades présentant de l'ictère, une légère diminution du pouvoir pexique peut exister d'autant plus qu'une dégénérescence graisseuse peut évoluer concurremment avec le néoplasme (LETULLE, RATTI, FEVERS).

3° il peut s'agir, dans ces cas, d'un néoplasme évoluant sur un foie touché antérieurement.

4° de même d'ailleurs il n'est pas très étonnant que chez des malades très cachectiques, comme ceux chez lesquels fut souvent pratiquée l'hépatosplénographie, la fixation du thorium se soit trouvée diminuée au niveau du foie mais également au niveau de la rate.

Valeur et limites du diagnostic radiologique des métastases.

Nous étudierons successivement les cas dans lesquels l'hépatosplénographie n'a pas montré des métastases hépatiques qui existaient cependant et d'autre part les rares cas dans lesquels cet examen a pu faire croire, à tort, à des lésions néoplasiques inexistantes.

1° La méthode s'est trouvée en défaut dans quelques cas. C'est ainsi que FELTZER et HOPPE, malgré une très bonne opacification, ne décelèrent pas les métastases d'une tumeur du testicule que l'autopsie fit découvrir peu après et dont la taille atteignant celle d'un œuf de poule excluait, suivant toute vraisemblance, le développement entre temps.

WICHMANN et FRICKE ne rapportent qu'une erreur sur 7 cas étudiés. ERICKSEN et RIGLER, sur 22 cas comportant un contrôle anatomique, en ont 1 cas dans lequel les données radiologiques ne concordaient pas avec les résultats d'autopsie mais ils ont retrouvé une image lacunaire en re-voyant alors leur film. GORTAN et TAGLIAFERRO furent moins heureux et rapportent 3 cas dans lesquels la radiographie était en défaut dont un avec des constatations négatives même sur le cliché de la pièce.

Dans un cas de métastase ou plutôt d'infiltration par

contiguïté d'un cancer gastrique, l'image lacunaire échan-crant largement le bord inférieur passa inaperçu, alors qu'elle était évidente sur l'image de la pièce. Malgré de bonnes conditions d'examen, elle se trouva, sur les clichés, masquée par l'ombre vertébrale (RATTI).

Dans un certain nombre de cas rapportés par plusieurs auteurs les erreurs échappent à ce relevé, soit que le contrôle anatomique n'ait pu être pratiqué, soit que la cause exacte du diagnostic erroné soit difficile à préciser. Dans certains cas enfin les images lacunaires n'avaient tout d'abord pas été rapportées à des nodules cancéreux mais à des gaz intestinaux.

Les erreurs par défaut que nous venons de passer en revue peuvent se classer en 2 groupes :

Dans le 1^{er} groupe, les images lacunaires n'étaient pas visibles sur les clichés pris pendant la vie, mais sont apparues nettement sur les radiographies de la pièce isolée. La majorité de ces erreurs résident dans les causes techniques qui n'ont pas permis d'obtenir des radiographies aussi riches en contraste et en détails que celles obtenues sur les pièces et c'est le cas particulier d'un certain nombre de métastases fines ou d'aspects en nid d'abeilles. Ou encore les altérations pathologiques sont situées en des points, particulièrement le lobe gauche, où elles échappent à la recherche.

Il est difficile de prévoir jusqu'à quelle limite inférieure on peut espérer arriver, car cela dépend de la technique mais aussi du sujet, de son embonpoint, d'une ascite surajoutée. Des clichés pris dans les conditions les mieux appropriées et sous les meilleures incidences peuvent cependant réduire au minimum ces explorations à tort négatives.

Un 2^e groupe ressort aux images lacunaires qui ne se sont révélées d'aucune façon, la radiographie de la pièce même ne permettant pas le diagnostic. Il semble s'agir dans ces cas soit d'une opacification trop poussée, d'où la règle de rechercher celle qui donnera vraisemblablement les meilleurs résultats, ce qui était facile avec les injections

fractionnées de thorostrast mais est plus difficile avec les sols iodés introduits en une fois soit de malades chez lesquels l'opacification est insuffisante pour faire ressortir les manques d'imprégnation. Ces derniers en dehors d'une faute technique, ressortissent aux causes envisagées précédemment. Il est bien évident que si l'imprégnation est insuffisante, on ne pourra conclure à l'absence certaine de métastase.

2° Il a été exceptionnel de poser le diagnostic de métastases qui n'existaient pas, cela n'est arrivé que pour les cas où l'on avait pris des gaz intestinaux pour des lacunes métastatiques, erreur facile à éviter. En dehors des aspects de lacune arrondie réalisés par différentes formations intra-hépatiques non néoplasiques, posant un diagnostic radiologique différentiel, cet aspect lacunaire n'a été retrouvé à notre connaissance que dans une cirrhose biliaire, reconnue à l'autopsie.

Conclusions.

L'hépatographie a la valeur d'une méthode de découverte des métastases. Lorsque celles-ci ont déjà été suspectées cliniquement, elle en apporte la confirmation avec quelques précisions sur l'extension et la diffusion des lésions, elle permet d'en suivre l'évolution. Les constatations faussement négatives sont rares.

LES TUMEURS PRIMITIVES DU FOIE.

Un certain nombre de ces tumeurs, ou tout au moins de tumeurs considérées comme telles, ont été étudiées.

Elles réalisent soit une énorme image lacunaire avec bordure ou fragment de bordure plus sombre lorsqu'il s'agit de la forme massive (GUARINI, PARINO), soit des formes à nodules multiples ne se distinguant en rien des métastases hépatiques. On y rencontre également l'association d'images claires arrondies et d'aspect vermoulu du foie dans une partie du parenchyme en rapport avec la

dissémination intra-hépatique de la tumeur (NOVATI, RATTI).

LES CIRRHOSES DU FOIE

Les documents radiologiques recueillis sur l'affection sont assez nombreux et ont été rassemblés spécialement par HELD et MEESE, MARTIN, YATTER et OTELL, RICCI.

Dans les *cirrhoses du type atrophique*, cirrhose de LAENNEC, l'aspect radiologique est le suivant : sur le cliché d'ensemble le foie apparaît petit, son opacité est très nettement diminuée et contraste donc avec la rate car celle-ci est volumineuse et son opacité est beaucoup plus marquée que celle du foie. Si nous détaillons maintenant les constatations faites, nous voyons que la radiologie peut fournir les précisions suivantes :

Dans la cirrhose confirmée, les dimensions sont ramenées à 10 cm. pour le diamètre phréno-apical, mais le foie est souvent basculé de 90°, comme y insiste notre Maître Noël FIESSINGER, de sorte qu'il est nécessaire de contrôler sur le profil sa position exacte.

Les contours extérieurs sont peu modifiés, le bord inférieur reste normal, mais souvent difficiles à délimiter, car le foie cirrhotique s'opacifie assez mal. Un détail est intéressant à noter : il est possible sur la radiographie prise de profil, le malade étant en décubitus dorsal, de percevoir l'aspect finement grenu de la face antérieure du foie caractéristique de la cirrhose, en cas de contraste gazeux (C. L. MARTIN).

L'opacité du foie, d'intensité peu modifiée au début de l'affection, est diminuée à la période d'état, mais en général persiste suffisamment pour permettre d'étudier les détails de structure. Ce n'est que dans les formes sévères, à un stade tardif ou dans les formes avec ictère, que le parenchyme hépatique ne prend pas le milieu de contraste. La structure du foie cirrhotique est vraiment distincte de celle du foie normal, on constate la présence de

petits îlots à contours irréguliers, opaques, séparés par des aires moins opaques. Ces îlots sont à peu près également répartis dans tout le parenchyme et affectent environ les mêmes dimensions chez le même malade. L'aspect précédent n'est parfois net que dans les zones où le foie est mince, mais se retrouve facilement sur les coupes de foie radiographiées.

Dans quelques rares cas, l'opacité a été diffuse sans que l'on observe la structure granuleuse.

Ces aspects correspondent au fait que le pouvoir pexique du foie apparaît diminué et que de nombreuses zones de parenchymes sont incapables de fixer le milieu de contraste.

Les coupes histologiques montrent en effet que seuls les îlots de tissu hépatique peu ou non altérés, sont bourrés de grains de thorium, ceux-ci n'étant qu'en quantité infime au niveau du tissu de sclérose où le tissu réticulo-endothélial est pratiquement absent (Fig. de YATER et OTELL); les îlots opaques correspondent donc bien à des zones du foie fonctionnellement peu altérées et entourées de tissu de sclérose annulaire.

La rate, qu'il est souvent difficile d'explorer cliniquement, apparaît presque constamment augmentée de volume, cette splénomégalie restant modérée. Son pouvoir fixateur est généralement conservé intégralement, de sorte qu'elle apparaît aussi sombre que chez des sujets normaux et par rapport au foie bien plus opaque. L'opacité a conservé sa structure habituelle très finement granuleuse. Lorsque l'on a pu faire des hépatosplénographies successives, il est intéressant de voir qu'après une phase initiale où le foie ayant encore son pouvoir fixateur conservé foie et rate sont de même teinte, au cours de l'évolution, seule l'opacité du foie va pâlir progressivement.

Les coupes histologiques des rates injectées au thorotrast montrent que la densité en grains de thorium est absolument comparable à celle des rates normales. Ces faits vont bien avec les examens des rates de cirrhotiques qui montrent une fibrose péri-artérielle, mais sans diffu-

sion pulpaire et une hyperhémie veineuse, avec réticulo-fibrose périveineuse (MESSIMY), celle-ci compensée probablement par la congestion veineuse.

L'examen radiologique est, comme l'examen clinique, parfois gêné par l'abondance de l'ascite et surtout par le météorisme abdominal dont les clartés gazeuses se surajoutent à l'image hépatique ou splénique.

Dans les *cirrhoses hypertrophiques*, le foie est plus ou moins augmenté de volume, l'hypertrophie prédomine assez souvent sur un des lobes, c'est ainsi que, dans 2 cas étudiés par PARINO, l'hypertrophie portait surtout au niveau du lobe gauche. Il apparaissait, dans un des cas, comme séparé du foie, mais restait plus opaque que la partie droite de l'organe. L'opacité est souvent meilleure que dans la cirrhose atrophique et l'aspect granuleux manque dans nombre de cas. Ces caractères sont en accord avec les données anatomiques et fonctionnelles de cette forme dans laquelle la capacité de régénération du foie s'exerce d'une façon plus étendue.

La rate, souvent plus volumineuse, est comme dans la forme atrophique, bien imprégnée à n'importe quel stade de l'évolution.

Dans les *cirrhoses graisseuses*, ou mieux hépatites hypertrophiques à évolution subaiguë, l'imprégnation du foie est extrêmement diminuée (RATTI, YATTER et OTELL), celle de la rate — généralement peu augmentée de volume — reste normale.

Dans les cirrhoses pigmentaires nous avons relevé 2 cas, dont un associé à un diabète (PARINO), le foie était gros, bien imprégné, nullement granuleux, la splénomégalie modérée avec une bonne imprégnation.

LES ABCES DU FOIE

Les abcès du foie solitaires ou multiples ont été étudiés par l'hépatographie. REEVES en rapporte une série de 6 cas.

Les abcès se traduisent par une zone claire non opaci-

fiée qui n'était le plus souvent pas visible avant l'épreuve. La cavité est le plus fréquemment volumineuse, arrondie ou ovalaire. Le contour en est souvent irrégulier et se confond avec le tissu hépatique environnant sans condensation (YATTER et CAVANNAGH).

Les abcès multiples donnent lieu à des lacunes arrondies de 2 à 6 cm. de diamètre, disséminées dans le foie. L'existence d'une pyléphlébite suppurée n'avait pas empêché une opacification normale mettant en évidence des abcès multiples (REEVES).

Dans quelques cas le diagnostic avait été suspecté par suite de l'élévation du diaphragme, l'abcès étant supérieur, mais c'est l'hépatosplénographie qui permet de mettre en évidence la cavité.

Foie et rate sont dans tous les cas normalement imprégnés et il est à noter que l'infection, la température, la leucocytose élevée de certains malades ne semblent avoir eu ni action inhibitrice, ni une action stimulatrice sur le S. R. E.

KYSTE HYDATIQUE DU FOIE

Il peut être décelé par l'hépatographie montrant ses contours alors qu'il s'agit d'un kyste central non visible, avant (VLADESCU).

Les kystes inférieurs ont pu se traduire par une image claire dont on ne voyait que le contour supérieur.

LA SYPHILIS HEPATIQUE

Dans la forme scléro-gommeuse on peut constater des aspects lacunaires au niveau des gommès et surtout des zones avec un fin criblage réalisant comme un aspect vermoulu et des bandes claires. Ces aspects correspondent aux altérations anatomiques.

LES AFFECTIONS HEPATO-SPLENIQUES DIVERSES

Dans les localisations hépatiques ou spléniques de la maladie de Hodgkin, dont on connaît l'affinité endothéliale, les aspects réalisés ne diffèrent pas de ceux des métastases tumorales.

La maladie de Banti s'accompagne d'une opacité du foie faible, par contre la rate, malgré sa fibrose, conserve un contraste presque normal. Dans les maladies avec surcharge du système réticulo-endothélial : lipoïdoses et glyco-génoses telles que la maladie de Gaucher, de Niemann-Pick, la maladie de Schuller-Christian, dans les polycories hépatiques (R. DEBRÉ et SEMELAIGNE) peu d'explorations ont été faites. Cependant dans un cas de xanthomatose splénique YATER et OTELL ont vu que la surcharge réticulée n'empêchait pas la fixation de se faire normalement.

DANS LE DIAGNOSTIC DES TUMEURS DE L'ABDOMEN

L'hépatosplénographie peut rendre de grands services. C'est ainsi qu'elle a permis, dans des cas difficiles, de préciser que la tumeur perçue à la palpation était, à droite hépatique et à gauche splénique, alors que l'on pensait à une masse soit rénale, soit colique, soit pancréatique, soit vasculaire. Elle doit prendre place pour résoudre ces problèmes difficiles, parmi les investigations proposées.

CHAPITRE III

L'HEPATOSPLENOGRAPHIE AVEC SOL IODE DANS LES CAS PATHOLOGIQUES

Les cas étudiés par nous ne se prêtant pas à la démonstration de la valeur de la méthode, nous donnerons quelques-unes des observations de Beckermann et Popken concernant des malades du Service du Pr BERG qui permettront, bien que peu nombreux encore (environ 200 à l'heure actuelle) de se faire une idée de la valeur de la méthode.

Cas 4 : D., 56 ans, 54 kg. 200, reçoit 55 cc. d'éthyle ester contenant 22 % d'iode. Cliniquement : depuis plusieurs mois perte de poids, asthénie et ictère par rétention. Une tumeur primitive n'est pas mise en évidence avec les méthodes habituelles, on pense à une tumeur de la tête du pancréas. Le diagnostic clinique n'étant pas tout à fait éclairci, on pratique l'hépatosplénographie : la vue d'ensemble montre un gros foie dépassant la 2^e côte. La limite inférieure et droite est bien visible. La rate n'est pas très bien délimitable. Autopsie : cancer de la tête du pancréas avec métastases dans le foie.

Cas 5 : M., 70 ans, 42 kg. 200. Cliniquement : depuis 1 an, douleurs non caractéristiques dans la région épigastrique, cachexie. Augmentation de volume de l'abdomen. Le foie apparaît augmenté de volume d'un bon travers de main et bosselé, la tumeur primitive n'est pas décelable. Sur la radiographie simple : ombres homogènes de toute la moitié droite de l'abdomen avec, sur le côté droit, une ombre linéaire correspondant manifestement à

un pli cutané. L'angle gauche du colon est fortement distendu par des gaz.

Hépatosplénographie : 15 minutes après l'injection de 55 cc. d'éthyle ester contenant 22 % d'iode, une excellente opacification du foie est obtenue. Le foie est très gros, dépassant la crête iliaque. On en suit très bien les limites externes, inférieures et postérieures. Dans l'ombre hépatique se voit une série de clartés arrondies allant de la grosseur d'une noix à celle d'une prune et réparties dans tout le parenchyme. La rate n'est pas nettement visible.

Cas 7 : Pr., 74 ans, 47 kg., depuis 1 an 1/2 se plaint d'asthénie avec perte de poids. En avril 1937, laparotomie exploratrice : tumeur de la vésicule avec extension au foie. Foie très volumineux, dur.

La radiographie montre une ascension de la coupole diaphragmatique droite, une obscurité de l'hypocondre droit. La limite inférieure du foie se place vraisemblablement au niveau de la crête iliaque, la rate n'est pas visible.

Hépatosplénographie, 2 h. 1/2 après l'injection de 52 cc. du sol éthyle ester contenant 20 % d'iode, on obtient une opacification assez faible du foie n'occupant que sa partie inférieure. La partie supérieure a presque la même intensité d'ombre que celle du cliché simple. Dans la partie supérieure, nombreuses lacunes de la taille d'une noisette à celle d'une noix. Moitié homogène avec grosse différence de contraste entre la moitié supérieure et inférieure. La rate est peu opaque, mais a son bord crénelé et son pôle inférieur nettement dessinés. Autopsie : cancer du foie. Cancer de la taille des deux poings dans la moitié inférieure du foie prédominant dans le lobe droit. Cancer de la paroi vésiculaire. Nombreuses métastases dans la moitié supérieure du foie. Histologiquement : adéno-carcinome.

Les métastases cancéreuses se sont traduites par des images un peu variables suivant les cas, mais en rapport avec les lésions anatomiques observées.

Il s'agissait, en général, de lacunes claires de forme arrondie, souvent irrégulièrement d'ailleurs. Leurs con-

tours se sont montrés nettement délimités, plus rarement un peu flous. Leur volume, en rapport avec celui des noyaux, variait de celui d'une noisette à celui des deux points. La localisation n'avait aucune systématisation.

Plus rarement les images lacunaires se sont présentées sous forme de bande ou de tache allongée et en général visible alors dans la partie inférieure du foie.

Ces images correspondent bien à l'absence d'imprégnation iodée au niveau du noyau néoplasique. Dans un cas où une injection a été faite peu avant la mort, le dosage de l'iode dans les tissus a révélé que si le nodule cancéreux n'en était pas entièrement dépourvu, la concentration y était inférieure d'environ 20 fois à celle du tissu hépatique. Mais l'arrêt de l'accumulation de l'iode dans le tissu néoplasique n'est pas toujours total, ce qui explique probablement le manque de netteté de la ligne délimitant le tissu sain et pathologique.

En effet, lorsque chez l'animal on remplace une perte de substance par une boule de paraffine, les limites en apparaissent absolument nettes après opacification.

Bien que dans les cas étudiés il se soit presque toujours agi de métastases déjà perçues, il faut noter cependant qu'elles ont toujours été vues par l'hépatospléno-graphie. Inversement un certain nombre de cas d'ombres homogènes qui avaient fait écarter radiologiquement le diagnostic de métastase, ne se sont pas trouvées en défaut à l'examen anatomique.

La rate s'est trouvée souvent moins opaque que normalement dans les néoplasies, à part un cas où l'organe était entièrement cancérisé, nous n'en avons pas d'explication à fournir.

Dans les cirrhoses du foie, on a noté l'aspect assez caractéristique associant l'image d'un foie petit ou gros, mais peu ou pas opacifié, contrastant avec une rate le plus souvent grosse et fortement imprégnée.

CONCLUSIONS

1° Les substances opacifiantes du type de la tétraiodophénolphtaléine (injectées par voie veineuse) subissent une transformation les rendant incolores et ne permettant plus de les déceler directement. Le tétraiode peut être caractérisé, à partir de ce moment, dans le sang par plusieurs méthodes :

Il est possible d'employer les méthodes proposées pour le dosage de l'iode dans les liquides organiques, elles sont longues. La recherche d'un anneau coloré dans le sérum permet de mettre en évidence la présence du tétraiode et d'apprécier, approximativement, sa concentration. Les méthodes colorimétriques peuvent être utilisées à condition de se servir d'un isomère coloré de la tétraiodophénolphtaléine donnant une appréciation quantitative du pourcentage existant encore dans le sang à partir de l'injection.

Ces méthodes concordent pour indiquer que, chez l'animal et chez l'homme normal, le tétraiode tombe rapidement à une concentration très faible dans le sang : au bout d'une heure la quantité non fixée peut être évaluée à 3 ou 4 %.

2° La fixation du tétraiode au niveau du foie commence très tôt; elle se poursuit rapidement, mais est presque aussitôt suivie par l'élimination dans la bile. Celle-ci se poursuit sans interruption mais la concentration en iode de la bile hépatique varie, suivant les moments, en présentant une série de maxima. Ce fait peut être rattaché à l'existence d'un cycle entéro-hépatique du tétraiode ou, peut-être plus simplement, à un rythme fonctionnel de l'excrétion cellulaire.

Le passage hépatique du tétraïode est lié à l'action combinée du S. R. E. et de la cellule hépatique. Le produit se comporte comme les colorants cristalloïdes et l'action du foie à son égard peut être considérée comme n'étant qu'une variété de la fonction chromagogue du foie, bien mise en évidence par notre Maître le Professeur Noël FIESSINGER et ses élèves.

3° L'opacification du foie avec les colorants halogénés du groupe des phénolphthaléines (tétraïode) ou des fluorescéines est possible expérimentalement. Elle permet d'en suivre radiologiquement le passage hépatique, d'apprécier sa durée et ses modalités.

La dose nécessaire reste trop voisine de la dose toxique pour que son application puisse être proposée en clinique malgré les améliorations techniques possibles.

4° Les solutions colloïdales métalliques sont fixées en grande partie par le S. R. E. du foie et de la rate dont l'action prépondérante dépend surtout de la taille, des particules et des caractères physiques de la solution injectée. A l'inverse des cristalloïdes iodés, le S. R. E. joue à peu près seul un rôle : mettant en jeu sa fonction péxique pour arrêter les particules amenées dans les capillaires, particules dont l'élimination est pratiquement très faible.

L'hépatosplénographie par le dioxyde de thorium utilise ces propriétés. Elle permet de réaliser facilement l'opacification du foie et de la rate chez l'animal et se prête alors surtout à des études physiologiques.

5° Son emploi chez l'homme a permis la réalisation d'hépatosplénographies dont certaines statistiques apportent plusieurs centaines de cas sans incident grave.

Mais on constate après un recul de 10 années, que son utilisation n'est pas à conseiller chez l'homme, même en la réservant à des cas d'exception, pour les raisons suivantes :

a) Le dioxyde de thorium est capable de créer, peu après l'injection, des lésions de la cellule hépatique et

même splénique, aux doses nécessaires à l'hépatospléno-graphie.

b) Son élimination, jugée par des examens radiologiques successifs et par des examens histologiques ne se produit jamais complètement et ne dépasse guère la moitié du taux primitif après 2 ans. Cette rétention peut s'accompagner d'une réaction de sclérose légère du foie et de la rate.

c) Sa radioactivité n'est pas nulle et nous connaissons les dangers de l'introduction des corps radio-actifs dans l'organisme.

6° Les suspensions colloïdales d'esters d'acides gras iodés préparés depuis peu ou *sols iodés*, permettent de réaliser, en une seule injection, une opacification passagère du foie et de la rate. Ces sols utilisent la fonction pepsique du S. R. E. pour les colloïdes et le pouvoir opacifiant de l'iode, ainsi polarisé. Ils mettent, de la sorte, en application les principes étudiés dans les paragraphes précédents. Ils sont constitués par une suspension colloïdale d'ester éthylique de l'acide stéarique avec adjonction de molécules d'iode. Ils ne sont pas toxiques et s'éliminent rapidement; leurs inconvénients semblent résulter surtout de l'introduction d'une quantité appréciable d'iode dans l'organisme.

L'hépatosplénographie réalisée à l'aide de ces sols est parfaitement applicable chez l'homme à des fins cliniques.

7° Au point de vue clinique, l'hépatosplénographie permet de préciser facilement la position et les limites hépatiques et spléniques, mais son intérêt réside surtout dans la mise en évidence possible d'altérations plus ou moins fines ou plus ou moins localisées du foie et de la rate.

Ainsi comprise l'hépatosplénographie peut rendre de grands services spécialement :

a) dans le diagnostic des cancers primitifs et secondaires du foie; elle en révèle ou en précise les noyaux tu-

moraux. Les aspects lacunaires observés varient, selon la forme anatomique, de la tache claire au simple aspect criblé. Ils correspondent bien à l'absence de fixation du produit opacifiant au niveau des zones envahies.

b) Dans les cirrhoses l'aspect observé est souvent caractéristique, sous forme d'une faible opacification du foie avec aspect granuleux alors que le pouvoir fixateur de la rate est entièrement conservé.

c) Dans les abcès, les kystes hydatiques du foie, la présence de la lésion peut être mise en évidence alors qu'elle n'apparaissait pas sur la radiographie simple.

d) Dans un certain nombre d'affections plus rares du foie et de la rate, dans le diagnostic des tumeurs abdominales, l'hépatosplénographie peut apporter un complément d'enquête décisif.

Vu, Le Président de la thèse,
N. FIESSINGER.

Vu, Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AMELLSANS (A.) — Estudio histológico de la distribution del thorotrast en los diversos tepidos. *Revista medica de Barcelona*, 1932, t. 17, p. 35-47.
- AMOROSI. — Sul valore clinico del reperto negativo nell'epato-splenografia. *Annali it. di Chirurgia*, 1932, vol. XI, p. 383.
- ANDERS (H.-E) et LEITNER (Z.). — Ueber die roentgenologische Darstellung von Milz, Leber und Knochenmark durch Thoriumdioxyd und ihre histologischen Grundlagen. *Klin. Wochenschrift*, 25 juin 1936, n° 26.
- ANÉ (J. N.) et MENVILLE (L. J.). — Various radiopaque substances and their toxicity when used to visualize the reticulo-endothelial system of laboratory animals. *Am. J. R.*, Déc. 1932, t. 28, n° 6, p. 784-786, 2 fig.
- ARRIGONI et PORTA. — Sulla spleno-epatografia mediante preparati di torio (nota preventiva). *Minerva med.*, 1932, XXIII, v. I, p., 495.
- Ulteriori osservazioni sulla spleno-epatografia con ossido di torio (thorotrast). *La Radiol. med.*, 1933, vol. XX, p. 1-25. .
- ASSMANN (H.). — Die klinische Roentgendiagnostik der inneren Erkrankungen, 5te Aufl. Berlin, Vogel, 2 vol. gr. in-8° av. 1216 fig., et X pl., p. 926.
- BAUKE (E. E.). — Milztumordiagnose vermittelt des neuen Kontrastverfahrens nach Radt. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, n° 27, 3 juillet 1931.
- BAUMANN (H.) et SCHILLING (C.). — Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber. I Mitteilung. *Klin. Wochenschrift*, t. X, 4 juillet 1931.
- Die Darstellbarkeit der Milz im Roentgenbild als Untersuchungsmethode für die Milzfunktion. *Klin. Wochenschrift*, n° 5, 30 janvier 1932.
- BENASSI (E.). — Visibilita della cistifellea dopo somministrazione di thorotrast. *La Radiologia medica*, 1933, p. 929-930.
- I nuovi mezzi di contrasto in radiologi, *Rapport au XI^e Congr. italien de radiologie médicale*, Perugia, Sept. 1934.

- L'epato-splenografia. Ulteriore contributo sperimentale clinico. *Atti dell XI° Congr. it. di Rad. med.*, Perugia 1934.
- L'epato-splenografia col biossido di torio merita di venire completamente abbandonata? *La Radiol. med.*, Février 1939, vol. 26, n° 2, p. 81-98, 13 fig.
- BECKERMANN (F.) et POPKEN (C.). — Kontrastdarstellung der Leber und Milz im Roentgenbild mit Jodsolen. *Fortsch. a. d. Geb. d. Roentg.*, Déc. 1938, t. 58, n° 6, p. 520-535, 17 fig.
- BEUTEL (A.). — Ueber die Verwendbarkeit der handelsueblichen Praeparate zur intravenoesen Pyelographie, *Mediz. Klinik*, t. XXVII, n° 34, 21 août 1931.
- Hepatolienographie. *Medizinische Klinik*, t. XXVIII, n° 4, 27 janvier 1932.
- BOGETTI et STOPANI. — L'epatosplenografia. *Riv. di Rad. e Fis. med.* VII, fasc. 2, 1932.
- BOIS (A. H. DU). — Physiologie et physiopathologie du système réticulo-endothélial. Paris, Masson, 1934, 204 p.
- BRUGSCH (T.). et HORSTERS (H.). — Syncholie und Syncholika; ueber die Ausscheidung kuenstlicher Farbstoffe durch Galle und Harn nach Tierversuchen. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacologie*, 1937, t. 124, p. 129-154.
- BUECHNER. — Zur Kontrastuntersuchung von Milz und Leber mit Thoriumdioxyd. *Klin. Wochenschrift*, t. II, p. 1058-1060.
- BUNGELER (W.) UND KRAUTWIG (J.). — Ist die Hepato-lienographie mit Thorotrast eine unschaedliche diagnostische Methode? *Klinische Wochenschrift*, n° 4, 23 janvier 1932.
- BUSINCO. — Contributo clinico all'epatolienografia. XIX° Réunion du Groupe centro-méridional et isolé de la S. I. R. M., Sassari, Mai 1934, in *la Rad. med.*, Déc. 1934, p. 1959.
- CAPUA (A.). — Dimostrazione dei linfatici della pleura mediante iniezione di thorotrast. *La radiologia medica*, Juil. 1933, 20, p. 905-911.
- Sullo studio dei linfatici della pleura, del polmone e del pericardio per niez. di thorotrast. *La Radiologia medica*, Févr. 1934, t. XXI, n° 2, p. 119-135, 19 fig.
- Iniezioni di thorotrast colloïdale nella cavità peritoneale per lo studio della diffusione del mezzo di contrasto per le vie linfatiche. *La Radiologia medica*, Mars 1934, t. XXI, p. 289-294, 3 fig.
- CHIRAY (M.) et PAVEL. — La vésicule biliaire, 2° éd. Paris, Masson, 1936, 1 vol. in-8°.
- CATALANO. — Quadri radiologici e quadri anatomo-radiologici del fegato e della milza in individui sotto posti ad epatolienografia.

- grafia. *La Radiologia medica*, 1933, p. 677 (XV° réunion del Gruppo Centro-meridionale ed isole della S. I. R. M.).
- COLA. — Sul epatolienografia col thorotrast. *La Radiologia medica*, 1933, p. 678, (XV° Réunion del Gruppo Centro-meridionale ed isole della S. I. R. M.)
- COLOMBO. — Sulla epatolienografia. *Imaginé dell'ilo epatico. L'Ospedale di Bergamo*, 1932, p. 207,
- CONTE et CERUTT. — Il thorotrast nella diagnosi del carcinoma epatico. *Minerva medica*, 1932, t. XXIII, vol. II, p. 195.
- EHRHARDT (K.). — Die Roentgenologische Darstellung der Plazenta im Tierexperiment. *Klin. Wochenschrift*, n° 8, 20 janv. 1932.
- EINHORN (Max). — L'hépatographie. *La Presse médicale*, 1927, n° 79, p. 1191-1192.
- EINHORN (Max) et STEWART (W. H.). — On hepatography. *Med. J. et Rec.*, 1926, p. 430-433.
- EINHORN (Max) et ILLICK (H. E.). — Experiences with uroselectan sodium, skodian, and thorotrast. *M. J. et Rec.*, 1931, 134, p. 56-59.
- ELMAN (Cl.) et HAWORTH (E.). — Thorotrast as a contrastmedium, case report. *Lancet*, 24 avril 1937, I, p. 981-982.
- ERICKSEN et RIGLER. — Roentgen-investigation of liver and spleen with thorium dioxyde sol (with particular reference to the pre-operative diagnosis of carcinomatous metastasis of the liver. *Jour. Am. med. Assoc.*, 1933, t. 100, n° 22, p. 1758.
- FERVERS. — Ein Todesfall nach Thorotrast. *Roentgenpraxis*, 1933, t. V, p. 207.
- FETZER. — Die Hepatolienographie in Verbindung mit der Cholezystographie und Pyelographie. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentg.*, t. 45, p. 328.
- FETZER et HOPPE. — Die Anwendung des Thorotrasts bei der Diagnostik intra-abdomineller Tumoren. *Fortsch. a. d. Geb. d. Roentg.*, t. 44, p. 752.
- FIESSINGER (Noël). — Physiopathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme. Paris, Masson, 1933, 318 p., 42 fig.
- Les explorations fonctionnelles. Paris, Masson, 1937, 430 p.
- FIESSINGER (Noël) et WALTER (Hen.). — L'exploration fonctionnelle et l'insuffisance hépatique. Paris, Masson, 1925, 388 p., 5 fig.
- Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du foie. Paris, Masson, 1934, 172 p.
- in *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, vol. VI, foie.
- GIANTURCO (C.). et STEGGERDA (F. R.). — A roentgenologic study of the shifting of blood in the circulatory system of expe-

- rimental animals under the influence of various stimuli. *Amer. Journ. Roentgen*, Févr. 1937, t. 37, n° 7.
- GORDON (A. M.). — Syphilis and carcinoma of the stomach; thorium dioxide injections. *J. Iowa Med. Soc.*, Déc. 1936, t. 26, 674-676.
- GORTAN et TAGLIAFERO. — Considerazioni cliniche, radiologiche ed istologiche sul l'epatolienografia mediante il thorotrast. *Riv. di Rad. e Fis. Med.*, t. VII, f. 4.
- GRAHAM (E. A.), COLE (W. H.), COPHER (G. H.) et MOORE (S.). — Diseases of the Gallbladder and bile ducts. Philadelphie, Lea et Febiger, 1928, 477 p., 224 et VIII fig. (Contient la Bibl. des nombreux articles de ces auteurs).
- HELD (A.). — Die Resorption von kolloidalem Thorium (Thorotrast) aus der Bauchhöhle. *Zeitschr. f. d. ges. Med.*, 1932, t. 80, p. 819-822.
- Die Einwirkung der Thorotrast-injektion auf den Hämolyseintiter des Blutes. *Klinische Wochenschr.*, t. XI, n° 11, 12 mars 1932.
- Thorotrast und Infektion. Zur Frage der Blockade des r-E. Systems. *Fortsch. a. d. Geb. d. Roentg.*, t. XLV, n° 3, 1932.
- Thorotrast und Infektionsbewahrung. *Zeitsch. f. d. gesammte experimentelle Medizin*, t. LXXXI, n° 1 et 2, 1932.
- HELD et MEESE. — Die Leberzirrhose im Roentgenbild nach Thorotrastinjektion. *Fortschritte a. d. Geb. d. Roentgenstr.*, t. XIV, n° 4, 1932.
- HERMAN. — Ueber die Hepatolienographie. *Wiener Klin. Wochenschr.*, 1932, n° 37.
- HEUSER (Carlos). — Hepatolienografia con el « Thorotrast 1073 », radiografia de relieve de la pared del estomago, intestino y vesiga con la sulocion del « umbrathor » y a la impregnacion de la pelvis renal con el « thorostrast 1019 a ». *La Semana Medica*, n° 1, 7 janv. 19.
- HEYDEN (Fabrique Chimique). — Jahrbuch Heyden 1932-1937, Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul-Dresden.
- HIRSCH (J. E.) et MORTON (B. F.). — Visualization of the liver and spleen as a diagnostic aid in abdominal complications. *South med. J.*, Août 1934, t. 27, p. 683-689.
- HUGUENIN (R.), NEMOURS-AUGUSTE et ALBOT (G.). — Les hépatites et les cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. *C. R. Soc. de Biologie*, nov. 1931, t. 101, p. 879-881.
- Id. *Ann. d'Anat. path.*, mars 1932, p. 263-279.
- IBUKI (T.). — Syncholie und Syncholika; ueber die Ausscheidung Iodhaltiger Koerper durch Galle und Harn nach Tierversu-

- chen. *Arch. f. exper. Path. ü. Pharmacol.*, 1927, t. 124, p. 370-384.
- IRWIN (D. A.). — The experimental intravenous administration of colloidal thorium dioxide. *Canada M. Ass. J.* 1932, t. 27, p. 130-135.
- IZAR (G.) et GASTRONOVO (E.). — Particolare comportamento dei leucemini alla Roentgenterapia dopo l'impregnazione col Thorotrast. *La Riforma med.*, 1933, n° 19.
- JACOBSON (L. E.) et ROSENBAUM (D.). — Postmortem findings and radio-activity determinations 5 years after injection of thorotrast. *Radiology*, Nov. 1938, t. 31, p. 601-607.
- JANCSO (Von). — *Arch. f. exper. Zellforsch.*, t. 6, p. 444, 1928 et *Zeitschr. f. ges. exper. Med.*, t. 61, p. 63, 1928.
- KADRŇKA (S.). — L'hépatosplénographie. *Bull. Soc. Rad. Méd.*, 10 mars 1931, t. XIX, n° 177, p. 104-109.
- L'hépatosplénographie. Méthode radiologique d'exploration du parenchyme hépatique et splénique par l'introduction intra-veineuse d'une substance colloïdale à base de thorium, le « thorotrast ». *Journ. de Radiol.*, Juin 1931, t. 15, n° 6, p. 291-296, 5 fig.
- Hépatosplénographie. Méthode radiologique d'exploration du parenchyme hépatique et splénique par introduction intra-veineuse de « thorotrast », substance colloïdale à base de bioxyde de thorium. *Schweizerische mediz. Wochenschr.*, n° 18, 2 mai 1931, t. 61, p. 425, bibl.
- L'hépatosplénographie, nouvelle méthode d'exploration des parenchymes du foie et de la rate. *Journ. de Radio. et d'Electr.*, n° 4, Avril 1932, p. 149-156, 9 fig.
- Article Thorium : applications au diagnostic radiologique in *Pratique Médico-Chirurgicale* sous la direction de MM. COUVELAIRE, LEMIERRE et LENORMAND, 3° P. M. C. Supplément, t. IX, Paris, Masson, 1936, pp. 864-881, 11 fig.
- KADRŇKA (S.) et JUNET (R.). — Recherches expérimentales sur l'opacification radiologique de divers organes parenchymateux par injection intra-veineuse de thorotrast (Moelle osseuse, poumons, reins, placenta et surrénales). *Journ. de Radiol.*, Déc. 1932, t. 16, n° 12, p. 538-540, 5 fig.
- Kontrastdarstellung des Knochenmarks, der Lungenalveolen und der Plazenta durch intravenöse Thorotrastinjektion. *Schweizer. med. Wochenschr.*, 1933, p. 174-6.
- KADRŇKA (S.) et MARTIN (E.). — Zur Frage der Groessenschwankung des Roentgenkontrast-dargestellten Milzschattens. *Klin. Wochenschr.*, 1932, t. II, p. 1147-1148.
- KADRŇKA (S.) et ROSSIER (J.). — Hépatosplénographies, accèssoi-

- rement ostéomyélographies et néphrographies expérimentales. *Acta radiologica*, 1931, t. 12, p. 369-387.
- KEITH (W. S.) et BRIGGS (D. K.). — Roentgen ray visualization of the spleen following injection of emulsions of halogenated oils. *Proced. Soc. Exper. Biol. et Med.* May 1930, t. 27, p. 538-540.
- KOEHLER (Alban). — Die Grenzen des Normalen und Anfaenge des Pathologischen im Roentgenbilde. 6te Aufl. Leipzig, 1931.
- KOGA (Y.). — Ueber die Wechselbeziehungen zwischen den Veranderungen des Farbstoff-speicherungsvermoegens des R. E. S., der Haemobakterizidie und des Mineralstoffgehaltes der Gewebe bei bestrahlten Kaninchen. *Strahlentherapie*, 1933, t. 47, p. 201-232.
- KOENIG (W.) et WEBER (F. R.). — Die Darstellbarkeit der Milz im Roentgenbild als Untersuchungsmethode fuer die Milzfunktion. *Klinische Wochenschrift*, n° 46, 14 nov. 1931, p. 212.
- LABORDE (Mme S.). — Etude d'une radiodermite provoquée par des injections de thorium X. *Bull. Soc. Rad. méd.* Séance du 14 mars 1938, p. 158-164.
- Sur les dangers des substances radio-actives introduites dans l'organisme. *La Presse Médicale*, 25 novembre 1936, n° 95, p. 1915-1918.
- LACASSAGNE (A.), LATTÈS (Mme) et LAVEDAN. — Etude expérimentale des effets biologiques du polonium introduit dans l'organisme. *Journ. Rad. et d'El.* Janv.-Févr., 1925, t. 9, n° 11, p. 1-14; n° 2, p. 69-82, 9 fig.
- LAMARQUE (P.). — Radiosensibilité cellulaire et historadiographie. *Journ. de Radiol.*, p. 157-158, 1937, p. 325, Juin 1936.
- L'avenir de l'historadiographie. *Journ. Belge de Radiologie*, 1938, fasc. 153, p. 109.
- LAMBIN (P.). — Effets tardifs des injections de dioxyde de thorium. *C. R. Soc. Biol.* 1932, III, p. 225-227.
- Influence du bioxyde de thorium (thorotrast) sur la formule sanguine. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, t. 108, p. 268-269.
- LAMBIN et GÉRARD (Mlle J.). — La thrombose causée par le dioxyde de thorium colloïdal. *Soc. Franç. d'hématologie*, 1^{er} juin 1932, in *Le Sang*, t. 6, n° 7, 1932, p. 804-808.
- Aspects histologiques de la fixation du dioxyde de thorium dans les organes. *Soc. belge de Biologie*, séance du 19 déc. 1931, in *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 109, p. 66-69.
- LANARI (F.-L.), JORG (H.-E.) et AGUIRRE (J.-A.). — Résultats des recherches effectuées sur les blocages viscéraux en vue d'une exploration radiologique. *La Presse médicale*, 16 nov. 1937, n° 89, p. 1562-1565, 12 fig.

- LARRU (E.). — Experimentelle und klinische Studien ueber Thorotrast fuer die Hepatolienographie. *Ztrbl. f. Radiol.*, t. 21, p. 684.
- LEDoux-LEBARD (R.). — Manuel de Radiodiagnostic clinique, Paris, Masson, 1933, 1 vol. in-8°, 1075 p. et 1143 fig.
- LEDoux-LEBARD (R.), PETETIN et GARCIA-CALDERON. — Sur l'emploi, en radiodiagnostic, des substances opaques de la série du thorium. *Bull. Soc. Rad. Méd.*, mars 1931, t. 19, p. 95-97.
- LENARDUZZI et OSELLADORE. — Epatosplenografia e linfografia con fini emulsioni di esteri iodati di acidi grassi. Cité in *La Radiologia medica*, 1937, p. 788.
- LEIPERT (Théodor). — Ueber die Verteilung des Thoriums in Organismus nach Injektion von Thorotrast. *Wiener klin. Wochenschr.*, n° 36, 4 sept. 1931, t. 44, p. 1135-1136.
- LEITNER (Z.). — Experimentelle Studien zur Darstellung innerer Organe mit Thorotrast. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstr.* Juillet 1932, t. 46, p. 47-52.
- LEWISOHN (R.). — Hepatolienography with thorotrast. *Surg., Gyn. et Obst.*, 1932, t. 55, p. 61-73, et discussion de la communication de Stewart, Einhorn et Illik. *Amer. J. Roentg.*, janv. 1932, p. 58.
- LIVIERANI (R.). — E' attualmente la epaticolienografia col thorotrast un metodo di in indigine consigliabile ? *Il policlinico, Sez. Prat.*, 1932, n° 3.
- LUCHERINI (T.). — Beitrag zur diagnostischen Verwertbarkeit der Hepaticolienographie mit Thorotrast ? *Ztrbl. f. Radiol.*, t. 23, p. 675.
- LUKOV. — Die Speicherungsweise von kolloiddispersen Cholesteryljodidtratt im Tierkoeper bei intravenoeser Injektion *I. D. Hambourg*, 1938.
- MARTIN (C.-L.). — Roentgenologic studies of the liver and spleen. *Amer. J. R.*, Mai 1937, n° 5, p. 633-643, 8 fig., Bibl.
- Roentgen ray studies of cirrhosis of the liver. *Texas State J. Med.*, Déc. 1936, t. 32, p. 527-529.
- MARTIN et KADRKA. — Zur Frage der Roentgendarstellung von Lebertumoren durch Hepatosplenographie. *Schweizer. mediz. Wochen.*, 1932, n° 36.
- MELDOLESI (G.) et COARI (L.). — L'ossido di torio come mezzo di contrasto in radiodiagnostica per lo studio delle vie linfatiche. *Radiolog. med.*, Mai 1934, t. 21, p. 522-540.
- MENEES (T.-O.) et MILLER (J.-D.). — Thorium hydroxide sols as opaque media in roentgenography. *Am. J. R.*, févr. 1936, t. 35, p. 194-199, 9 fig.

- MENEGHETTI. — Cambiamento di stato fisico et chimico che i sali d'argento subiscono nell'organismo. *Giorn. di Biol. e Med. sperimen.*, t. I, 1924, fasc. 14-15.
- MENVILLE (L.-S.). — Experimental work bearing upon the standardization of the absorption powers of the x rays by salts of various metals. *Radiology*, 1924, t. 3, p. 118-127.
- MESSIMY (R.). — Les réticulo-fibroses de la rate. Etude de leurs principaux groupements anatomo-cliniques et de leurs répercussions sur l'organisme. *Thèse de Paris*, 1936.
- MIDY (R. M.). — Le conjonctif histiocytaire. (Système réticulo-endothélial). 2^e édition, Paris, Masson, 1936, 355 p. 35 fig.
- NAEGELI et LAUCHE. — Ueber experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen bei Kontrastdarstellungen der Milz und Leber. *Niederrheinische Gesell. f. Natur-und med. Heilkunde*, Dresden, 2 nov. 1931.
- Ueber Thoriumdioxyd-Spaetschaedigungen der Lymphknoten, 3, Jahre nach der Injektion. *Klin. Wochenschr.*, 1932, p. 2029.
- NAEGELI et SCANZONI (C. von). — Die Darstellbarkeit der Milz im Roentgenbild als Untersuchungsmethode fuer die Milzfunktion. *Klin. Wochenschr.*, 30 janv. 1932, n° 5.
- NEMOURS-AUGUSTE. — Radiologie de la vésicule biliaire. Etude anatomique fonctionnelle et clinique. Paris, Masson, 1934, un vol., 186 p., 102 fig.
- NOVATI (G. C.). — Contributo radiologico alla diagnosi di tumori primitivo del fegato. *La Radiol. med.*, Janv. 1936, t. 17, p. 21-26, 3 fig.
- OKA (M.). — Eine neue Methode zur roentgenologischen Darstellung der Milz (Lienographie). *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstr.*, t. 40, n° 497, 1929.
- Klinische Anwendung der « Lienographie », eine neue Methode zur roentgenologischen Darstellung von Milz und Leber. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstr.* Juin 1930, t. 41, p. 992-998.
- OSELLADORE (G.) et LENARDUZZI (G.). — Riserche radiologische con fini emulsioni di esteri sodati di acidi grassi. *Arch. Ital. Scien. farmac.*, 1937.
- Esperimenti di epatosplenografia e linfografia eseguiti con fini emulsioni di esteri sodati di acidi grassi. *Att. Soc. med. chirur.* Padova, 1937.
- OTELL (L. S.). — The reticulo-endothelial system and its relation to the Roentgen-study of the liver and the spleen after the intravenous administration of thorium dioxide solution. *Radiology*, 1932, t. 19, p. 148-157.

- OTTENBERG (R.). — Excretion of foreign substances by the liver and the question of visualization of the gallbladder in the presence of jaundice. *Amer. J. Rad.*, 1^{re} déc. 1937, t. 38, n° 6, p. 859-862, bibl.
- PAFFENHOLZ (W.) et SCHURMEYER (A.). — Aenderungen der Milz und Lebergroesse im Roentgenbild unter verschieenen Kreislaufsbedingungen. *Klinische Wochenschrift*, t. X, n° 45, 7 nov. 1931.
- PARINO (A.). — L'epato-splenografia. *La Radiol. med.*, Févr. 1933, t. 20, p. 201-238, 19 fig.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, LEDOUX-LEBARD (R.) et HAMBURGER (J.). — L'artériographie expérimentale en physiologie. *Le Progrès Médical*, 6 juin 1936, p. 945-949, 3 fig.
- PAVEL (I.), MILCOU (St.-M.) et TANASESCO (A.-M.). — Recherches expérimentales sur l'hépatographie. *Arch. mal. App. digest.*, Oct. 1930, t. 20, n° 8, p. 936-950, 4 fig.
- PEDRO-PONS (A.) et VILLASECA SABATER (J. M.). — Recherches sur l'hépatoliénographie au moyen d'une préparation de thorium (Thorotrast). *Revista Medica de Barcelona*, Janv. 1932.
- Investigaciones sobre la hepatolienografia mediante les preparados de thorio (Thorotrast). *Rev. Med. de Barcelona*, 1932, t. 17, p. 16-34.
- POHLE (E. A.) et RITCHIE (O.). — Histological studies of the liver, spleen and bone marrow in rabbits following the intravenous injection of thorium dioxide. *Am. J. R.*, Avril 1934, t. 31, n° 4, p. 512-519, Bibl.
- POPPER et KLEIN. — *Muenchener Med. Woch.*, 1929, n° 43.
- PORCHER (M.). — Peut-on envisager l'utilisation diagnostique du pouvoir de dispersion de l'huile iodée dans le péritoine ? *Bull. Soc. Rad. med. de France*, n° 212, Oct. 1934, p. 461-463.
- PROVASI. — Dimostrazione di metastasi neoplastiche nel fegato col torio colloidale. *La Radiol. medica*, 1933, p. 1603.
- RADONICIC (K.). — Nouvelles méthodes d'examen clinique et radiologique du foie. *La Presse Médicale*, 19 nov. 1932, p. 1736-1739, 8 fig.
- RADT (P.). — Eine Methode zur roentgenologischen Darstellung von Milz und Leber. *Klin. Wochenschr.*, 1929, t. 20.
- Ueber die koernige Ablagerung kolloider Farbstoffe in den Leberparenchymzellen von Kaninchen nach intravitale Injektion (nach Versuchen mit Tusche und Eisen). *Zeitschr. f. d. ges. Exper. Med.*, 1930, t. 69, p. 721-741.
- Eine neue Methode zur roentgenologischen Sichtbarmachung von Leber und Milz durch Injektion eines Kontrastmittels (Hepato-lienographie). *Medizinische Klinik*, n° 51, 13 déc. 1930.

- Zur roentgenoologischen Kontrastdarstellung von Leber und Milz. *verhandl. d. deutsch. Gesell. f. inn. Mediz.*, 43° Congrès, 1931, p. 443-451.
- RANDERATI (E.). — Anatomische Befunde nach intravenösen Thorium-injektionen (Präparat « Thorotrast » Heyden 1073a.) beim Menschen zum Zwecke der Hepatolienographie. *Klin. Wochensh.*, 23 janvier 1932, n° 4.
- RATTI (A.). — In tema di epatografia. *La Radiol. Medica*, Janv. 1936, t. 23, p. 1-20, 9 fig., Bibl.
- RAUDIN (I. S.). — Emploi d'huile iodée (campiodol avec acacia). Discus. de la communic. de STEWART, EINHORN et ILLIK. *Amer. J. R.* Janv. 1932, p. 58.
- REEVES (R. J.). — The use of thorium dioxide in the roentgenographic study of liver abcess. *Am. J. R. Déc.* 1936, t. 36, n° 6, p. 923-927, 7 fig.
- REEVES (R. J.) et APPLE (E. D.). — The use of thorium dioxide in the diagnosis of liver abcess. *J. Amer. med. Assoc.*, 1933, t. 100, p. 1682-1683.
- REEVES et MORGAN (J. E.). — Thorium dioxide retention by reticulo-endothelial system. *Radiology*, Nov. 1937, t. 29, p. 612-614.
- RICCI (C. C.). — L'epatosplenographia nella cirrosi di Laennec. *Arch. Radiol.*, 1933, t. 9, p. 343-351.
- ROBINS (S. A.) et GOLDBERG (B. I.). — Vizualisation of the reticulo-endothelial system by the injection of colloidal thorium dioxide (Thorotrast). *Am. J. R.*, Oct. 1935, t. 34, n° 4, p. 433-450, 11 fig., Bibl.
- ROGER (G. H.) et BINET (L.). — Traité de Physiologie, t. III, Foie, Appareil urinaire. Paris, Masson (3° éd.), 1939, 1 vol. in-8°.
- RONCATO. — Recherche sulle metallo-albumine. *Arch. di Scienze Biol.*, vol. VI, 1924.
- ROUSSY (G.), OBERLING (G.) et GUÉRIN (M.). — Action cancérogène du dioxyde de thorium chez le rat blanc. *Bull. Académie de Méd.*, 18 déc. 1934, t. 112, n° 41.
- SACHETTO. — in *Giornale di Biologia e Medicina sperimentale*, vol. II, fasc. 6-7.
- SAITO (Makoto). — Normal shadow of the peripheral veins and their pathological change in injury and tumor; roentgenological studies by means of thorium dioxide solutions (thorotrast). *Am. J. Surg.*, Nov. 1934, t. 26, p. 300-316.
- SALANITRO (M.). — L'Iodificazioni tiche da thorotrast. *Haematologica*, 1934, t. XV, p. 633.
- SCHINZ (H. R.), BAENSCH (W.) et FRIEDL (E.). — Lehrbuch der Roentgendiagnostik, Leipzig, Thieme, 4° éd., 1939, 2 vol. grd. in-8°, 2250 p., 3658 fig.

- SCHMECHEL et HELD. — Zur Kontrastdarstellung von Leber und Milz (Thorotrastmethode). *Chirurg.*, t. 4, p. 489, 1932.
- SCHULEMANN. — Le problème du système réticulo-endothélial et de ses fonctions. *Deutsche med. Wochenschr.*, n° 10, 6 mars 1931, p. 410.
- SCREMIN. — Der chemische Zustand des cirkulierenden Bleies. *Arch. f. exper. pathol. und Phar.*, Bd. 105, 1925.
- SEBBAH (P.). — Les lésions hépatiques consécutives à l'hépatographie par le thorotrast chez l'homme. *Ann. d'Anat. path.*, Nov. 1934, n° 8, 11^e an., p. 840-843 et *Thèse d'Alger*, 1933.
- SHIH (H. E.) et JUNG (T. S.). — Thrombocytopenic purpura hemorrhagica produced experimentally with thorium. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1931, t. 29, p. 243-245.
- SHUTE (E.) et DAVIS (M. E.). — Histologic changes in rabbits and in dogs following the intravenous injection of thorium preparations. *Arch. Path.*, 1933, t. 15, p. 27-34.
- STEWART (W. H.) EINHORN (M.) et ILLICK (H. E.). — Hepatography and lienography following the injection of thorium dioxid sol (thorotrast). *Am. J. R.*, Janv. 1932, t. 27, N° 1, p. 53-56.
- SUSSMAN (F. M. L.). — Emptying of the normal gall-bladder. *Am. J. R.*, Déc. 1937, t. 38, n° 6, p. 867-871.
- TABERN (D. L.) et HANSEN (N. A.), WULWILER (E. H.) et CRANDALL (L. A.). — A study of the halogenated oils employed in roentgenology. *Radiology*, Avril 1930, t. 14, p. 364-371.
- TANDOJA. — L'epatosplenografia; rilievi di semeiologia epatografica. *La Radiol. med.*, 1933, p. 685.
- Ulteriore contributo alla fine semeiologia epatografica. *Ibid.*, p. 822.
- Ulteriori sviluppi nell'epatolienografia. *XVII^e Riunione del gruppo centro-meridionale ed isole della S. I. R. M.*, Messine, Juin 1933 in *Ibid.*, Janv. 1934, p. 60.
- TENEFF (S.) et STOPPANI (F.). — Osservazioni sulla linfografia. *Radiol. med.*, Mars 1934, t. 21, p. 235-260.
- Etude radiographique sur la circulation lymphatique et sur les ganglions lymphatiques. *J. de R.*, Nov. 1932, t. 16, n° 11, p. 533-537, 6 fig.
- THOMAS (P.). — Manuel de Biochimie. Paris, Masson, 1936, 1 vol. in-8°.
- TRIPOLI (C. S.) et HAAM (E. V.). — Effects of toxic and non-toxic doses of thorium dioxide. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1932, p. 1053-1056.
- TRIPOLI (C. S.), HAAM (E. V.) et LEHMAN (E. B.). — Roentgenographic visualization of the liver and spleen in the human. A

- preliminary report. *Am. J. R.*, Févr. 1932, n° 2, t. 27, p. 265-266, 2 fig., Bibl.
- Roentgenographic vidualisation of the liver and spleen as an aid in the differential diagnosis of tumors of the abdomen. *New Orleans Med. et S. J.*, 1933, t. 85, p. 487-492.
- VAZANO (D.). — L'epatolienografia col thorotrast. *Arch. di Radiol.*, 1933, t. 9, p. 57-145 (Contint une bonne Bibl.).
- L'azione a distanza delle iniezioni endovenosi di biossido di torio colloidale. *Arch. di rad.*, 1935, t. II, p. 127-142.
- VARA-LOPEZ (R.). — Contribucion al estudio de la hepatolienografia. *Prograssos de la Clin.*, t. 40, p. 140-146.
- VLADESCU (V.). — Kisthidatic al ficatului diognollicat prin hepatolienografia. *Bull. Soc. de rad. et Electrol. med. din România*, 1933, t. 2, n° 4, p. 16-20.
- VOLICER (L.). — Die Leber und die Milz im Roentgenbilde. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roentgenstr.*, t. 44, p. 452.
- WARFIELD (C. H.). — Hepatolienography with the use of thorotrast. *Radiology*, t. 19, n° 5, Nov. 1932.
- WEISER (A.). — Experimentelles zur Roentgendarstellung der Milz und Leber. *Gesell. d. Aerzte, Wien*, 23 janv. 1931.
- WICHMANN et FRICHE. — Methode und klinische Bedeutung der Darstellung der Leber und Milz im Roentgenbilde. *Fortschr. a. d. Geb. d. Roetgenstr.*, t. 45, p. 664.
- YATER (W. H.). — Rate of deposition of thorotrast in the human liver and spleen. *Am. J. R.*, Sept. 1937, t. 38, n° 3, p. 447-449. Bibl.
- YATER (W. H.) et OTELL (Z. S.). — The differential diagnosis of diseases of the liver and spleen by the aid of roentgenography after intravenous injection of thorotrast (thorium dioxide sol). *Am. J. R.*, Févr. 1933, t. 29, n° 2, p. 172-181, 11 fig., Bibl.
- The differential diagnosis of diseases of the liver and spleen by the aid of roentgenography after injection of thorium dioxide sol (thorotrast); experience with eighty patients. *Ann. Int. Med.* Sept. 1933, t. 7, p. 381-395.
- YATER (W. H.), OTELL (Z. S.) et HUSSEY (H. H.). — Hepatosplenography with stabilized thorium dioxide sol. A following study of 200 patients examined over a period of five years. *Med. Ann. District of Columbia*, Août 1936, t. 5, p. 241-246.
- YATER (W. H.), WALLACE (H.) et CAVANAGH (J. R.). — Roentgen ray studies of cirrhosis of the liver. *Texas State J. Med. Sc.*, 1936, t. 32, p. 1527-1529.
- ZELLMANN. — Thoriumverbindungen in der Roentgendiagnostik. *Gesell. fuer Natur-und Heilkunde*, Dresden, 2 novembre 1931.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	17
HISTORIQUE	21
Rappel anatomique et physiologique du système réticulo- endothélial, hépatique et splénique	23

PREMIERE PARTIE

*Sort des substances du groupe de la Tétraiodophénolphtaléine
injectées dans l'organisme. L'Hépatographie expérimentale.*

CHAPITRE I. — Phase de diffusion du tétraïode. Méthodes de recherche dans le sang	31
CHAPITRE II. — La phase de fixation au niveau du foie et la traversée hépatique du tétraïode	44
CHAPITRE III. — La phase d'excrétion biliaire	48
CHAPITRE IV. — Réalisation de l'hépatosplénographie avec les colorants halogénés	54

DEUXIEME PARTIE

*L'hépatosplénographie à l'aide des substances particulières.
Les colloïdes opacifiants. Le thorium.*

CHAPITRE I. — Le comportement des substances particu- laires opaques injectées par voie intra-veineuse	61
CHAPITRE II. — Réalisation de l'hépatosplénographie à l'aide du thorium	69
CHAPITRE III. — Etude expérimentale de l'hépatosplénogra- phie au thorotrast	73
CHAPITRE IV. — Répartition du thorium dans d'autres or- ganes. Les organographies par voie veineuse	79

	Pages
CHAPITRE V. — L'hépatosplénographie au thorotrast chez l'homme	83
CHAPITRE VI. — Les modifications consécutives à l'injection du thorotrast. Le problème de l'élimination du thorium. Sa radioactivité	88

TROISIEME PARTIE

L'hépatosplénographie avec les sols iodés.

CHAPITRE I. — Essais antérieurs. Principes de la réalisation du milieu de contraste	101
CHAPITRE II. — Réalisation et propriétés physiques du milieu de contraste	105
CHAPITRE III. — Technique d'Emploi. Tolérance	108

QUATRIEME PARTIE

Etude radiologique et clinique de l'hépatosplénographie.

L'hépatosplénographie normale.

L'hépatosplénographie dans les cas pathologiques.

CHAPITRE I. — L'hépatosplénographie normale	111
CHAPITRE II. — L'hépatosplénographie au thorotrast en pathologie hépatique et splénique	117
CHAPITRE III. — Les résultats de l'hépatosplénographie avec les sols iodés en pathologie hépatique et splénique	131
CONCLUSIONS	134
BIBLIOGRAPHIE	138

